



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

Tesis Doctoral

***Aminocatálisis y Catálisis Bifuncional de Enlace de
Hidrógeno para la Síntesis de Heterociclos y
Aminoácidos Derivados***

Francisco Esteban Blanco

Madrid, 2018



La presente tesis ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la supervisión del Dr. José Julián Alemán Lara y del Dr. Alberto Fraile Carrasco. La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ-2015-64561-R), del Consejo Europeo de Investigación (ERC-CG, número de contrato 647550) y una beca FPI (BES-2013-064839) del Ministerio de Economía y Competitividad. La enumeración de los compuestos de cada capítulo es independiente en cada uno de ellos. La parte experimental se ha mantenido en inglés.

Abreviaturas y acrónimos

En esta tesis se han empleado las abreviaturas y acrónimos recomendadas en
“Guidelines for Authors”

(The Journal of Organic Chemistry Standard Abbreviations and Acronymus).

También se han empleado las indicadas a continuación.

Ar	Arilo
Bn	Bencilo
BOC	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
Bu	Butilo
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
Bz	Benzoilo
Cat.	Catalizador
CAN	Nitrato cérico amónico
CPME	Ciclopentil metil éter
Chx	Ciclohex-1-eno
Conv.	Conversión
Cy	Ciclohexilo
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida

DNBA	Ácido 3,5-dinitrobenzoico
dppbz	1,2-Bis(difenilfosfino)benceno
E ⁺	Electrófilo
ee	exceso enantiomérico
EDG	Grupo Donador de Electrones (Electron Donating Group)
Et	Etilo
equiv.	Equivalentes
GAE	Grupo Atractor de Electrones
LDA	Diisopropilamiduro de litio
Me	Metilo
Nu ⁻	Nucleófilo
n.r.	No reacción
n.d.	No determinado
OFBPA	Ácido <i>orto</i> -fluorobenzóico
Pr	Propilo
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propilo
Ph	Fenilo
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
PS	1,8-Bis(dimetilamino)naftaleno (Proton Sponge)
py	Piridina
r.d.	relación diastereoisomérica
rt	temperatura ambiente (room temperature)
<i>r.e.</i>	relación enantiomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

t	tiempo
T	Temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TES	Trietilsililo
Tol	<i>p</i> -Tolilo
tol.	Tolueno
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>terc</i> -Butil dimetilsililo
TCE	Tricloroetano
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TMEDA	Tetrametiletildiamina
TMS	Trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -Tolilsulfonilo

Índice

Capítulo 11
Síntesis Organocatalítica de Pirroles 3,4-Disustituidos y <i>trans</i>-Dihidroarilfuranos a Partir de Bromonitroalquenos1
1. Introducción y objetivos3
1.1. Bromonitroalquenos como herramientas sintéticas en química orgánica3
1.2. Objetivos generales7
2. Síntesis organocatalítica multicomponente de pirroles 3,4-disustituidos8
2.1. Relevancia de la síntesis de pirroles8
2.2. Objetivos específicos en la síntesis de pirroles 3,4-disustituidos14
2.3. Resultados y discusión15
2.3.1. Optimización de la reacción15
2.3.2. Alcance de la reacción17
2.3.3. Aplicaciones19
2.3.4. Mecanismo de reacción21
2.4. Conclusiones22
3. Síntesis asimétrica de <i>trans</i>-dihidroarilfuranos mediante un proceso dominó Friedel-Crafts/ciclación catalizado por una escuaramida bifuncional23
3.1. Introducción sobre los esqueletos de dihidrobenzofurano23
3.2. Objetivos específicos en la síntesis de <i>trans</i> -dihidroarilfuranos26
3.3. Resultados y discusión28
3.3.1. Optimización de la reacción28
3.3.2. Alcance de la reacción32
3.3.3. Determinación de la configuración absoluta de los productos obtenidos por difracción de rayos X36

3.3.4.	Mecanismo de reacción	37
3.4.	Conclusiones	38
4.	Experimental Part	39
4.1.	Materials.....	39
4.2.	Employed techniques	39
4.2.1.	Nuclear Magnetic Resonance: NMR	39
4.2.2.	Mass Spectrometry: HRMS/ High Resolution Mass Spectrometry	39
4.2.3.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)/ Supercritic Fluid Chromatography (SFC).....	40
4.2.4.	Melting Points measurement (M.p.).....	40
4.2.5.	Products isolation	40
4.2.6.	Specific optical rotation determination: $[\alpha]^{20}_D$	40
4.3.	Experimental Procedure and Characterization	40
Capítulo 2	67
Control Dienamina-Iminio de Aldehídos α,β-Insaturados	67	
1.	Introducción y objetivos.....	65
1.1.	Introducción.....	65
1.1.1.	Catálisis vía ión iminio.....	65
1.1.2.	Catálisis vía dienamina.....	71
1.2.	Objetivos.....	81
2.	Resultados y discusión	83
2.1.	Optimización y estudio del alcance de la reacción vía ión iminio	83
2.2.	Optimización de las condiciones de reacción para controlar el equilibrio iminio/dienamina y alcance de reacción de ambas vías	88
2.3.	Determinación de la configuración absoluta de los productos vía dienamina e iminio por difracción de rayos X.....	96
2.4.	Aplicaciones sintéticas	97

2.5.	Consideraciones mecanísticas: análisis de los múltiples factores que controlan la quimioselectividad de la competencia iminio-dienamina	98
3.	Conclusiones	114
4.	Experimental Part	115
4.1.	Materials.....	115
4.2.	Employed techniques.....	115
4.2.1.	Nuclear Magnetic Resonance: NMR	115
4.2.2.	High Resolution Mass Spectrometry	115
4.2.3.	Supercritical Fluid Chromatography (SFC)	116
4.2.4.	Products isolation	116
4.2.5.	Specific optical rotation determination: $[\alpha]^{20}_D$	116
4.3.	Experimental Procedure and Characterization	116
4.3.1.	Starting dipoles (1a-c) and precursor (1a'-c')	116
4.3.2.	Full screening for the reaction between azomethine imine 1a and aldehyde 2k	117
4.3.3.	General methods	119
4.3.4.	IR spectra of dipole 1a and precursor 1a'	153
4.3.5.	TGA studies for dipole 1a and precursor 1a'	154
4.3.6.	^1H NMR Spectra Comparison between 1a and 1a'	155
4.3.7.	X-ray structures for compounds 1a' , 9-HCl and 10-HCl	156
4.3.8.	Computational Data.....	157
Capítulo 3	173
Activación de Aldiminas y Cetiminas en Organocatálisis por Enlace de Hidrógeno Intramolecular.....		173
1.	Introducción.....	161
1.1.	Catálisis metálica	163
1.2.	Organocatálisis.....	174
1.2.1.	Uso de nitroestirenos como dipolarófilos en combinación con catalizadores de tiourea	180
2.	Objetivos generales	183
3.	Resultados y discusión	186
3.1.	Búsqueda de las condiciones óptimas de reacción entre las aldiminas 1 y el nitroalqueno 2A	186

3.2.	Alcance de la reacción entre las aldi/cetiminas 1 y los nitroalquenos 2.....	188
3.3.	Estudio mecanístico y explicación teórica de los resultados obtenidos.....	193
3.4.	Búsqueda de las condiciones idóneas para la síntesis organocatalítica enantioselectiva de derivados de γ -amino- α -aminoácidos.....	201
3.5.	Alcance de la reacción.....	203
3.6.	Escalado de la reacción y estudio de la reutilización del auxiliar químico y del catalizador	206
3.7.	Estudio del mecanismo de reacción y el efecto de los sustituyentes en el iluro 1 en la acidez de los hidrógenos metilénicos	207
3.8.	Conclusiones a la reacción entre las aldi/cetiminas 1 y los nitroalquenos 2.....	211
4.	Experimental Part	212
4.1.	Materials.....	212
4.2.	Employed techniques.....	212
4.2.1.	Nuclear Magnetic Resonance: NMR	212
4.2.2.	Mass Spectrometry: MS/ High Resolution Mass Spectrometry.....	213
4.2.3.	Supercritic Fluid Chromatography (SFC)	213
4.2.4.	Products isolation	213
4.2.5.	Specific optical rotation determination: $[\alpha]^{20}_D$	214
4.3.	Experimental Procedure and Characterization	214
4.3.1.	Aldimines and ketimines preparation	214
4.4.	Computational Data	258

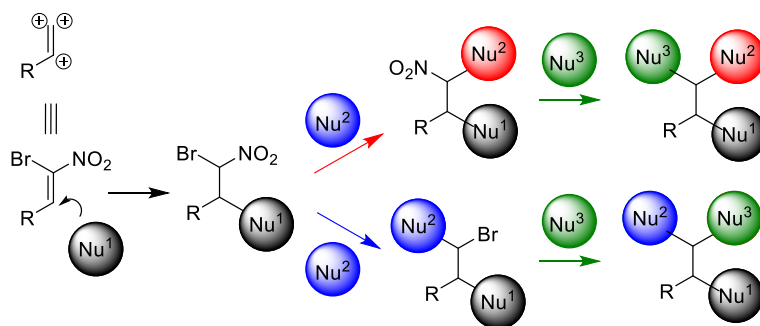
Capítulo 1

**Síntesis Organocatalítica de Pirroles 3,4-Disustituidos y
trans-Dihidroarilfuranos a Partir de Bromonitroalquenos**

1. Introducción y objetivos

1.1. Bromonitroalquenos como herramientas sintéticas en química orgánica

La característica principal de los β -bromonitroalquenos, que los hace tan útiles, es que son sintones “tripositivos”, lo que les convierte en buenos dielectrófilos. Poseen una posición β susceptible de ser atacada por un nucleófilo (Nu^1 , Esquema 1), mientras que la posición α presenta dos grupos salientes en su estructura, tanto el átomo de bromo como el grupo nitro, que les permite ser atacados por dos nucleófilos (Nu^2 y Nu^3) en condiciones suaves (Esquema 1).



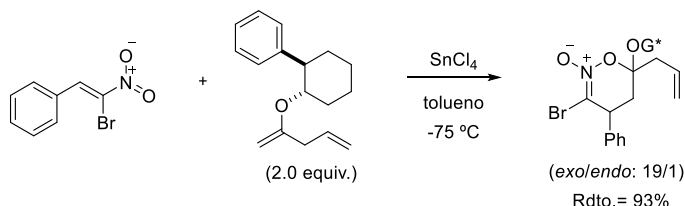
Esquema 1

El primer trabajo que utilizó los bromonitroalquenos fue publicado en el año 1987. Éste fue llevado a cabo por Sainsbury *et al.*,¹ que desarrollaron una nueva metodología para sintetizar 3-heteroarilindoles utilizando *N*-metilpirrol, β -bromonitroestireno y yoduro de cinc como catalizador.

Más tarde, en 1997, Stolle *et al.* publicaron las reacciones de cicloadición tándem intermolecular [4+2] e intramolecular [3+2] a distintos nitroalquenos los

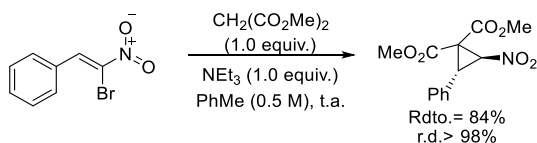
¹ M. M. Campbell, N. Cosford, Z. Li, M. Sainsbury, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1117.

cuales actuaban como electrófilos.² La reacción consistía en una primera cicloadición [4+2] de un β -bromonitroestireno a un vinil éter catalizada por tetracloruro de estaño, en tolueno y a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, produciéndose una posterior reacción de cicloadición [3+2] intramolecular del nitronato intermedio obtenido, dando lugar a una mezcla de isómeros *exo/endo* (Esquema 2).



Esquema 2

En el año 2006, el grupo de Connon³ utilizó los β -bromonitroestirenos para desarrollar una nueva metodología organocatalítica para la síntesis estereoselectiva de nitrociclopropanos altamente funcionalizados. De esta forma, utilizando el β -bromonitroestireno y el malonato de dimetilo, en presencia de 1.0 equivalente de trietilamina en tolueno (0.5 M) y a temperatura ambiente, se obtuvo el nitrociclopropil derivado con un rendimiento del 84 % (Esquema 3). Sorprendentemente, la utilización de una base quiral (tiourea de Soós⁴) y una cobase (Et_3N), no dio acceso a la versión enantioselectiva de esta reacción. Este hecho indica que el catalizador quiral, *a priori*, no interviene en el proceso, y la reacción es catalizada por la trietilamina, lo que imposibilita llevar el proceso en su versión asimétrica.



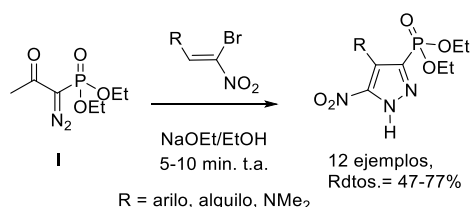
Esquema 3

² S. E. Denmark, V. Guagnano, J. A. Dixon, A. J. Stolle, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4610.

³ S. H. McCooey, T. McCabe, S. J. Connon, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 7494.

⁴ B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1967.

En 2007, Namboothiri *et al.* publicaron la síntesis de nitropirazoles utilizando β -bromonitroalquenos, mediante una reacción de cicloadición 1,3 dipolar con el anión del dietil-1-diazometilfosfonato, generado *in situ* a partir del dietil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (**I**, reactivo Bestmann-Ohira) (Esquema 4).⁵ Curiosamente, cuando se utiliza nitroestireno, el grupo nitro se elimina espontáneamente en un proceso “one-pot”. Por el contrario, si se utiliza β -bromonitroestireno como electrófilo, el sustituyente bromo es más propenso a la eliminación y el grupo nitro permanece presente en el producto final.

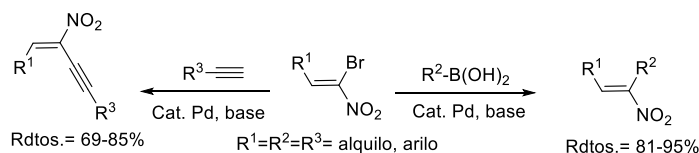


Esquema 4

En ese mismo año, el mismo grupo demostró que los β -bromonitroestirenos (y otros nitroalquenos sustituidos) sufrían fácilmente un acoplamiento de Suzuki con ácidos aril, heteroaril y vinil borónicos en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador, para dar lugar a (*E*)-nitroalquenos α,β -disustituídos con un elevado rendimiento (hasta el 95%) y una completa especificidad.⁶ El acoplamiento de β -bromonitroalquenos (especialmente con β -bromonitroestirenos) con acetilenos terminales (acoplamiento de Sonogashira) demostró ser una nueva ruta para la síntesis de (*E*)-nitroeninos con buenos rendimientos (Esquema 5).

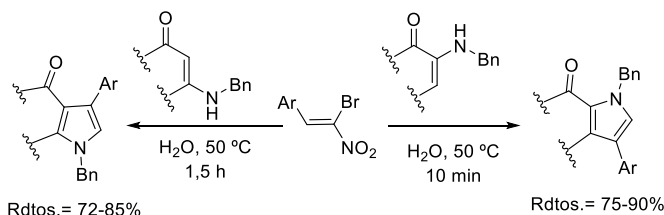
⁵ R. Muruganantham, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1125.

⁶ M. Ganesh; I. N. N. Namboothiri, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11973.



Esquema 5

En el año 2010, se publicó la síntesis de pirroles 2,3,4 trisustituídos con buenos rendimientos a partir de la reacción de β -bromonitroestirenos con enaminonas en agua mediante un proceso dominó rápido, eficiente y en condiciones suaves y respetuosas con el medio ambiente (Esquema 6).⁷

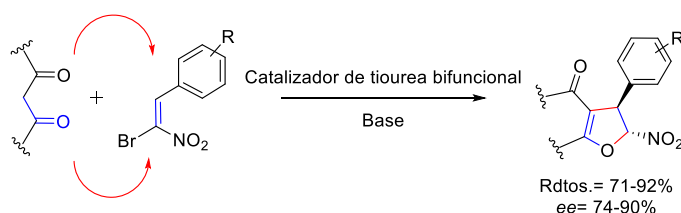


Esquema 6

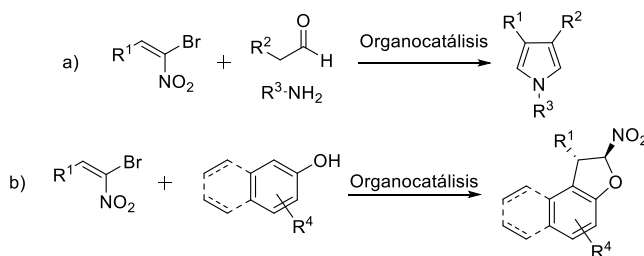
Ese mismo año, el mismo grupo de investigación,^{8a} y el grupo de Ping *et al*,^{8b,c} publicaron simultáneamente la síntesis enantioselectiva y organocatalítica de dihidrofuranos a partir de β -bromonitroestirenos y derivados 1,3-dicarbonílicos, en presencia de un catalizador de tiourea bifuncional quiral y de una base como cocatalizador, obteniendo los productos finales con buenos rendimientos y moderados a excelentes excesos enantioméricos (Esquema 7).

⁷ M. Rueping, A. Parra, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5281.

⁸ a) M. Rueping, A. Parra, U. Uria, F. Besselièvre, E. Merino, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5680; b) F. Li-Ping, L. Ping, L. Xin-Sheng, X. Dong-Cheng, G. Meng-Meng, Z. Wei-Dong, X. Jian-From, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8716; c) X. Jian-Wu, L. Ping, W. Ting, Z. Fei-Ting, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2379.

**Esquema 7****1.2. Objetivos generales**

Dada la gran versatilidad de los bromonitroalquenos y de su limitada aplicación en el campo de la organocatálisis, como se ha mencionado anteriormente, nos propusimos dos objetivos muy concretos. El primero de ellos consistió en la síntesis de pirroles 2,4-disustituídos (ecuación a, Esquema 8) mediante la adición nucleófila de enaminas generadas a partir de aldehídos por condensación con aminocatalizadores y el segundo objetivo consistió en la síntesis de *trans*-dihidrofuranos enantioméricamente enriquecidos (ecuación b, Esquema 8) por una reacción de Friedel-Crafts con hidroxiaril derivados.

**Esquema 8**

2. Síntesis organocatalítica multicomponente de pirroles 3,4-disustituidos

2.1. Relevancia de la síntesis de pirroles

Los pirroles constituyen uno de los heterociclos más comunes debido a que el anillo de pirrol forma parte de la estructura de una gran variedad de productos naturales, fármacos y, más recientemente, de nuevos materiales con propiedades semiconductoras, entre otras.^{9,10,11}

Su relevancia biológica es conocida desde que fuera descubierto su papel estructural en dos proteínas esenciales para la vida: la hemoglobina y la clorofila, así como en otras proteínas donde se encuentra formando parte de su grupo prostético, una metaloporfirina, que consiste en un anillo tetrapirrónico coordinado a un metal (Figura 1), como son la mioglobina, citocromos, catalasas, peroxidasas y la vitamina B₁₂.¹²

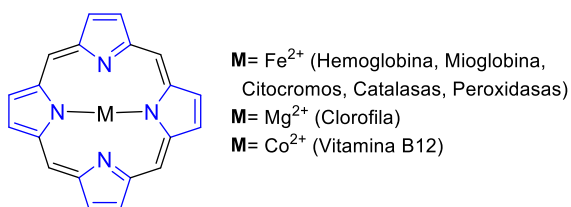


Figura 1. Anillo tetrapirrónico de las metaloporfirinas

⁹ a) R. J. Sundburg, en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E.F.F. Scriven, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol. 2, pág. 119; b) *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, Eds.: Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pág. 187.

¹⁰ a) A. Kros, S. W. F. M. van Hövel, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Sens. Actuators, B*, **2001**, 80, 229; b) S. Hamilton, M. J. Hepher, J. Sommerville, *Sens. Actuators, B*, **2005**, 107, 424; c) A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4891.

¹¹ K. I. Lazerges, S. Chane-Ching, S. Aeiya, S. Chelli, B. Peppin-Donnat, M. Billon, L. Lombard, F. Maurel, M. Jouini, *J. Solid State Electrochem.*, **2009**, 13, 231.

¹² A. R. Battersby, *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, 17, 507.

Además, los pirroles se encuentran presentes en muchos otros productos naturales bioactivos (véase Figura 2), como los alcaloides de la familia de las mirmicarinas,¹³ aislados de la hormiga *Myrmica opaciventris*, o las prodigiosinas,¹⁴ trispirroles con potente actividad antitumoral. También están presentes en otros productos con actividad biológica muy variada, como inhibidores de fusión del VIH¹⁵ o antituberculosos.¹⁶

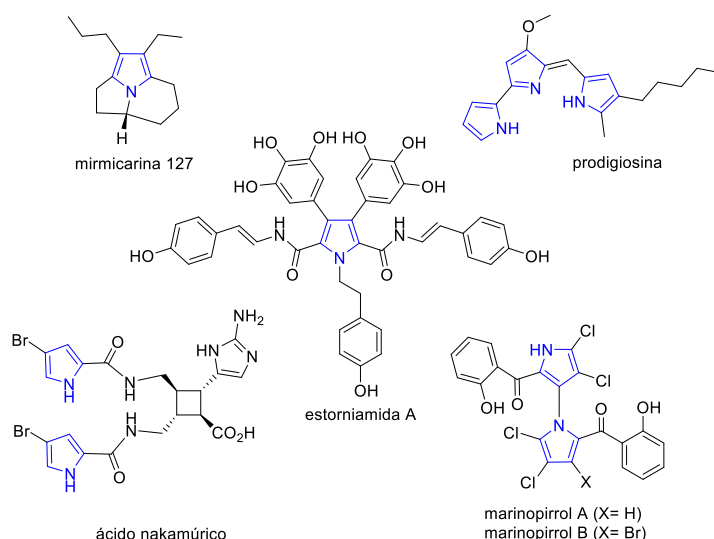


Figura 2. Productos naturales que incluyen pirroles en su estructura

¹³ A. E. Ondrus, M. Movassaghi, *Chem. Commun.*, **2009**, 4151.

¹⁴ a) N. R. Williamson, P. C. Fineran, F. J. Leeper, G. P. Salmond, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2006**, 4, 887; b) R. Pandey, R. Chander, K.B. Sainis, *Curr. Pharm. Des.*, **2009**, 15, 732.

¹⁵ C. Teixeira, F. Barbault, J. Rebehmed, K. Liu, L. Xie, H. Lu, S. Jiang, B. Fan, F. Maurel, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 3039.

¹⁶ a) M. Biava, G. C. Porretta, D. Deidda, R. Pompei, A. Tafic, F. Manettic, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 1453; b) M. Protopopova, E. Bogatcheva, B. Nikonenko, S. Hundert, L. Einck, C. A. Nacy, *Med. Chem.*, **2007**, 3, 301.

Además, son muy abundantes en el medio marino, de donde se ha aislado el ácido nakamúrico,¹⁷ los marinopirroles¹⁸ o la familia de las estorniamidas,¹⁹ las cuales han mostrado una potente actividad como inhibidores del fenómeno de multirresistencia a los fármacos (MDR: Multidrug Resistance), que se produce durante el tratamiento del cáncer con quimioterapia.

Los pirroles también forman parte de la estructura de numerosos fármacos (Figura 3), siendo la más conocida la atorvastatina (Lipitor®),²⁰ un antihipercolesterolémico que destaca por ser el fármaco más vendido de la historia, aunque también se pueden encontrar, por ejemplo, en antiinflamatorios no esteroideos, como la tolmetina y el zomepirac.

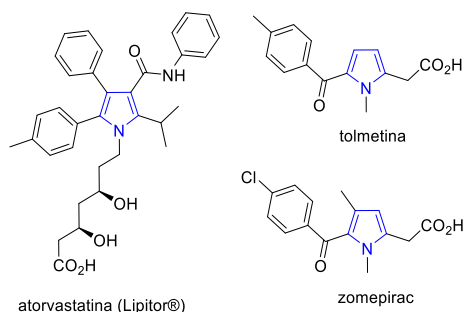


Figura 3. Fármacos que incluyen un pirrol en su estructura

Durante el último siglo, los métodos más frecuentemente utilizados para la síntesis de pirroles han sido los métodos clásicos descritos por Hantzsch,²¹ Knorr²² y Paal-Knorr²³ (Esquema 9), los cuales funcionan mejor para la obtención

¹⁷ D. P. O'Malley, K. Li, M. Maue, A. L. Zografos, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4762.

¹⁸ C. C. Hughes, A. Prieto-Davo, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 629.

¹⁹ D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Sehon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 54.

²⁰ B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, E. Y. Schmidt, L. N. Sobenina, *Chemistry of Pyrroles*, Ed. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, **2015**, pág. XI.

²¹ A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 3, 1474.

²² L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 1635.

²³ C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1885**, 18, 367.

de pirroles altamente sustituidos. Sin embargo, el diseño de metodologías que permitan la obtención controlada de patrones de sustitución determinados en el pirrol ha constituido un importante desafío sintético.

Con el objetivo de solventar las limitaciones de los métodos clásicos, han surgido, posteriormente, diversos métodos de síntesis de pirroles, los llamados “no clásicos”, como por ejemplo las reacciones multicomponente y las ciclaciones catalizadas por metales. Sin embargo, la mayor parte de los nuevos métodos se basan en reacciones que transcurren en varias etapas, emplean metales o condiciones de reacción drásticas y únicamente son útiles para la obtención de pirroles 2,3,4-,²⁴ 2,3,5-,²⁵ 2,4-,²⁶ ó 2,5-sustituidos.²⁷ Sin embargo, la obtención de pirroles 3,4-disustituidos continúa representando en la actualidad un desafío sintético.

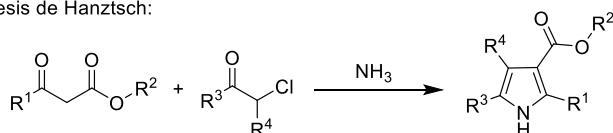
²⁴ E. K. Woller, V. V. Smirnov, S. G. DiMagno, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5706; b) S. L. Buchwald, M. W. Wannamaker, B. T. Watson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 776.

²⁵ H. Naka, D. Koseki, Y. Kondo, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1901.

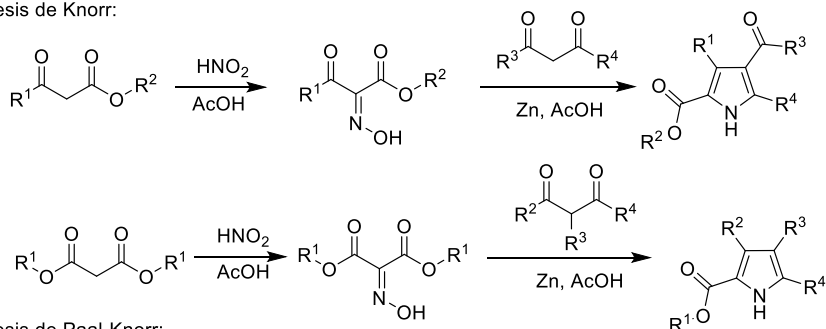
²⁶ a) H. Shiraishi, T. Nishitani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13957; b) M. Yasuda, J. Morimoto, I. Shibata, A. Baba, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3265; c) E. J. Roskamp, P. S. Dragovich, J. B. Hartung Jr., S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4736; d) B. Chatopadhyay, V. Gevorgyan, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3746.

²⁷ R. Robles-Machín, A. López-Pérez, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 9864.

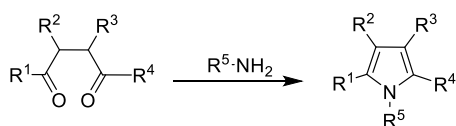
Síntesis de Hantzsch:



Síntesis de Knorr:



Síntesis de Paal-Knorr:



Esquema 9. Métodos clásicos de síntesis de pirroles

Al igual que el resto de pirroles, los pirroles 3,4-disustituídos se encuentran presentes en distintos productos naturales, como la halitulina e isohalitulina²⁸ (Figura 4) y también forman parte de la estructura de diversos fármacos, como algunos inhibidores de la COX (ciclooxigenasa)²⁹ y ciertos agentes antifúngicos.³⁰ Además representan una importante unidad estructural para la

²⁸ H. Sorek, A. Rudi, M. Akin, E. M. Gaydou, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.*, **2010**, 73, 456.

²⁹ G. Dannhardt, W. Kiefer, G. Krämer, S. Maehrlein, U. Nowe, U. Fiebig, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 499.

³⁰ a) A. Tafi, J. Anastassopoulou, T. Theophanides, M. Botta, F. Corelli, S. Massa, M. Artico, R. Costi, R. Di Santo, R. Ragno, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1227; b) M. Botta, F. Corelli, F. Manetti, C. Mugnaini, A. Tafi, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 73, 1477; c) A. Tafi, R. Costi, M. Botta, R. Di Santo, F. Corelli, S. Massa, A. Ciacci, F. Manetti, M. Artico, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 2720; d) R. di Santo, A. Tafi, R. Costi, M. Botta, M. Artico, F. Corelli, M. Forte, F. Caporusio, L. Angiolella, A.T. Palamara, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5140.

síntesis de polímeros conductores y películas poliméricas,³¹ los cuales están en clara ventaja sobre el polipirrol, ya que el patrón de sustitución 3,4 evita el acoplamiento α - β y β - β durante la polimerización electroquímica³² y, la naturaleza de los dos sustituyentes, permite controlar la geometría, solubilidad y reactividad del polímero.^{33,34} Además, los pirroles 3,4-disustituídos se utilizan en la síntesis de porfirinas con interesantes propiedades electrónicas, ópticas y de cristales líquidos, mediante su ciclotetramerización con formaldehído o aldehídos aromáticos.³⁵

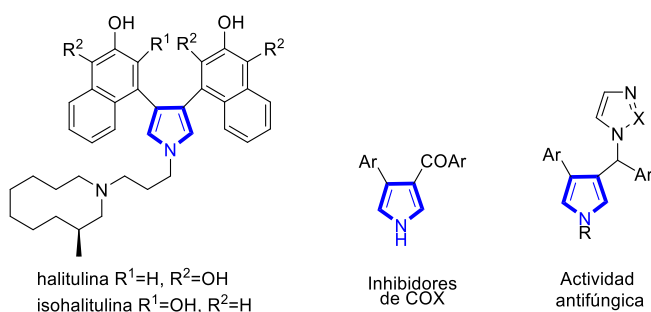


Figura 4. Pirroles 3,4-disustituídos en productos bioactivos

De manera que, considerando la presencia de este tipo de estructuras en productos naturales bioactivos, fármacos y nuevos materiales, así como la escasez de métodos para la obtención de esta sustitución sobre el pirrol, se hace necesario el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de pirroles que no utilicen metales, que puedan llevarse a cabo en condiciones suaves de reacción y que proporcionen el patrón de sustitución 3,4 de un modo general.

³¹ N. J. L. Guernion, W. Hayes, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 637.

³² G. Zotti, S. Zecchin, G. Schiavon, B. Vercelli, A. Berlin, S. Grimoldi, *Macromol. Chem. Phys.*, **2004**, 205, 2026.

³³ N. Ono, H. Miyagawa, T. Ueta, T. Ogawa, H. Tani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1595.

³⁴ G. Sönmez, I. Schwendeman, P. Schottland, K. Zong, J. R. Reynolds, *Macromolecules*, **2003**, 36, 639.

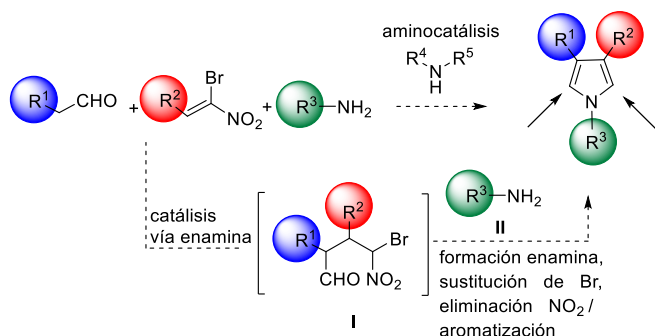
³⁵ A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham., E. McDonald, *Nature*, **1980**, 285, 17.

2.2. Objetivos específicos en la síntesis de pirroles 3,4-disustituidos

Como se ha citado anteriormente, los métodos existentes para la síntesis de pirroles requieren de rutas en las que están involucradas varias etapas de reacción y, en numerosos casos, utilizando condiciones de reacción drásticas. Por otro lado, la necesidad de emplear reactivos comerciales con altos precios y la dificultad de obtener pirroles 3,4-disustituidos, hace necesario el desarrollo de una metodología organocatalítica general que permita obtener este tipo de pirroles.

La nueva metodología consistiría en una reacción de adición tipo Michael vía enamina de aldehídos alquílicos a (Z)- β,β -bromonitroalquenos, la cual genera el intermedio I que reacciona con la amina II, formando una enamina que, tras sustitución del bromo, eliminación del grupo nitro y la consecuente aromatización, daría lugar al producto final deseado (Esquema 10).

Este método organocatalítico de síntesis de pirroles 3,4 disustituidos, es una reacción multicomponente en la que cada reactivo aporta uno de los tres sustituyentes de la molécula final (posición 3, 4 y la del nitrógeno) dando lugar a un amplio abanico de posibilidades.



Esquema 10

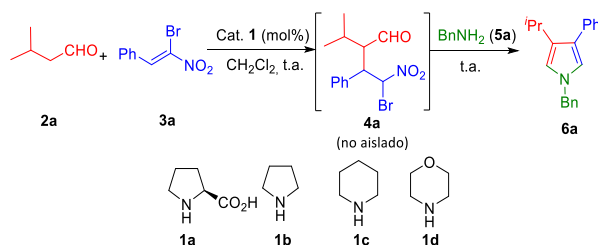
Para lograr el objetivo principal debe seguirse el siguiente plan de trabajo:

- 1) Optimización de la reacción: elección del catalizador adecuado, así como la cantidad de catalizador que permita un compromiso óptimo carga de catalizador-conversión, uso del disolvente adecuado, temperatura y tiempo de reacción.
- 2) Estudio del alcance de la reacción probando con un amplio número de aldehídos, nitroalquenos y aminas para analizar el margen de posibilidades del método desarrollado.
- 3) Aplicación de la metodología a la obtención de sustratos de interés y de mayor complejidad estructural.

2.3. Resultados y discusión

2.3.1. Optimización de la reacción

La optimización de la reacción (Tabla 1) se comenzó llevando a cabo la elección del catalizador bajo unas condiciones estándar (t.a., DCM y 20 mol% de carga catalítica). El primer ensayo se realizó con la prolina (**1a**), obteniéndose el pirrol deseado con una baja conversión tras 24h (entrada 1, Tabla 1). Con el fin de abaratar el coste de la reacción y considerando la aquiralidad del producto final se decidió utilizar otros organocatalizadores aquirales (entradas 2 a 4, Tabla 1). Con la pirrolidina (**1b**) la conversión fue ligeramente superior tras solo 1.5h (entrada 2, Tabla 1). Sin embargo, el uso de su homólogo de seis miembros, piperidina (**1c**), dio una conversión total en el mismo tiempo de reacción (entrada 3, Tabla 1) y el uso de la morfolina (**1d**) (entrada 4, Tabla 1) dio lugar a una conversión significativamente más alta que con **1a**, pero inferior a la obtenida con el catalizador **1c**. Por todo ello, se eligió la piperidina (**1c**) como el catalizador óptimo para la reacción.

Tabla 1. Optimización de la reacción de síntesis de pirroles 3,4-disustituídos.^a

Entrada	Catalizador (mol%)	Tiempo (h)	Conversión	Rendimiento (%) ^c
1	1a (20 mol%)	24	20	-
2	1b (20 mol%)	1.5	50	-
3	1c (20 mol%)	1.5	100	65
4	1d (20 mol%)	1.5	70	-
5	1c (10 mol%)	1.5	100	90
6	1c (5 mol%)	1.5	100	88
7	1c (1 mol%)	24	100	72
8 ^b	1c (5 mol%)	8	100	57

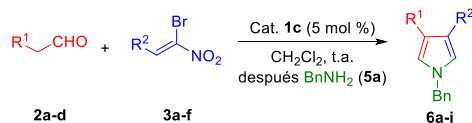
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.44 mmol de nitroalqueno **3a**, 0.88 mmol de aldehído **2a** y 1.0 mmol de BnNH₂ en 0.9 mL de CH₂Cl₂. ^b En este caso la cantidad de aldehído se redujo a 0.53 mmol. ^c Rendimiento de producto aislado.

Teniendo en cuenta la alta reactividad del catalizador **1c**, se disminuyó la carga catalítica del 20 mol% al 10, 5 y 1 mol% (entradas 5 a 7, Tabla 1). Cuando se utilizó un 10 y un 5 mol% (entradas 5 y 6, Tabla 1), se obtuvo el pirrol con conversiones similares y en los mismos tiempos de reacción que cuando se usó un 20 mol%. Sin embargo, el uso de un 1 mol% (entrada 7, Tabla 1) provocó una disminución significativa en la velocidad de la reacción y se requirieron 24h para alcanzar la conversión total. Una vez fijada la carga catalítica a un 5 mol%, se trató de disminuir la cantidad de aldehído de 2 a 1.2 equivalentes (entrada 8, Tabla 1),

produciéndose un descenso significativo de la velocidad de reacción y de su rendimiento. Por tanto, se eligieron las condiciones de la entrada 6 como las óptimas para llevar a cabo el estudio del alcance de la reacción.

2.3.2. Alcance de la reacción

El estudio del alcance de la reacción se comenzó usando nitroestirenos con sustituyentes en diferentes posiciones del anillo aromático (entradas 1 a 6, Tabla 2). La reacción resultó compatible con sustituyentes de distinta naturaleza electrónica. En el caso de los grupos dadores de electrones, como *p*-Me y *p*-MeO (entradas 2 a 4, Tabla 2), la reacción funcionó con muy buenos rendimientos, aunque, con el *p*-MeO fue necesario subir la carga catalítica a un 20 mol% para conseguir conversión total. La presencia de átomos de cloro y flúor en el anillo aromático del nitroestireno en posiciones *para* y *orto*, respectivamente, provocó una disminución en el rendimiento (entradas 5 y 6, Tabla 2). El método también admitió el uso de nitroalquenos con sustituyentes alquílicos como el *n*-butilo, dando lugar al producto 3,4-dialquilpirrol **6f** (entrada 7, Tabla 2) con un rendimiento del producto aislado del 68%, aunque en este caso fue necesario utilizar un 20 mol% de piperidina (**1c**) debido a la menor reactividad del nitroderivado **3f**. Para comprobar la escalabilidad del proceso se aumentó la cantidad del nitroestireno en diez veces (4.4 mmol), obteniéndose el pirrol con un rendimiento del 85% (entrada 3, Tabla 2). Esto demuestra que la metodología descrita permite sintetizar los pirroles 3,4-disustituídos en cantidades multigramo. A continuación, se pasó a estudiar el efecto de los distintos sustituyentes en el aldehído. Así, las cadenas lineales simples como *n*-propilo, *n*-hexilo y un sustituyente bencilo, dieron lugar a los productos **6g-i** con muy buenos rendimientos (entradas 8 a 10, Tabla 2).

Tabla 2. Alcance de la reacción con distintos aldehídos **2** y bromonitroalquenos **3**.^a

Entrada	R ¹	R ²	Compuesto	Rendimiento (%)
1	<i>i</i> -Pr- 2a	Ph- 3a	6a	88
2	<i>i</i> -Pr- 2a	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ - 3b	6b	76
3 ^b	<i>i</i> -Pr- 2a	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ - 3b	6b	85
4 ^c	<i>i</i> -Pr- 2a	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ - 3c	6c	62
5	<i>i</i> -Pr- 2a	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ - 3d	6d	58
6	<i>i</i> -Pr- 2a	<i>o</i> -FC ₆ H ₄ - 3e	6e	57
7 ^c	<i>i</i> -Pr- 2a	<i>n</i> -Bu- 3f	6f	68
8	<i>n</i> -Pr- 2b	Ph- 3a	6g	79
9	<i>n</i> -Hexil- 2c	Ph- 3a	6h	65
10	PhCH ₂ - 2d	Ph- 3a	6i	61

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo con 0.44 mmol de nitroalqueno **3**, 0.88 mmol de aldehído **2** y 1.0 mmol de BnNH₂ (**5a**) en 0.9 mL de CH₂Cl₂. ^b Esta reacción fue llevada a cabo a escala de 4.4 mmol. ^c Para obtener conversión completa se necesitó un 20 mol% de catalizador **1c**.

Por último, se llevó a cabo el estudio del uso de diferentes aminas con el fin de variar el sustituyente unido al nitrógeno. A parte del grupo bencilo (entrada 1, Tabla 3) también fue posible obtener pirroles con restos alilo y *t*-butilo con excelentes rendimientos (entradas 2 y 3, Tabla 3). En el caso de emplear aminas con cadenas alifáticas largas como el *n*-octilo, el rendimiento disminuyó (entrada 4, Tabla 3), al igual que ocurrió con la anilina, a modo de sustituyente aromático (entrada 5, Tabla 3), con la que se obtuvo un rendimiento moderado del 52%, probablemente debido a la baja nucleofilia de la amina. También se intentó obtener el pirrol sin sustituyente, pero no fue posible ya que la reacción no tuvo

lugar cuando se utilizó amoníaco en metanol como fuente de nitrógeno (entrada 6, Tabla 3).

Tabla 3. Distintas aminas utilizadas en la síntesis de los pirroles **6**.^a

Entrada	R ³	Compuesto	Rendimiento (%)
1	Bn- 5a	6a	88
2	Alil- 5b	6j	90
3	<i>t</i> -Bu- 5c	6k	>99
4	<i>n</i> -Octil- 5d	6l	55
5	Ph- 5e	6m	52
6	NH ₃ - 5f	-	n.r. ^b

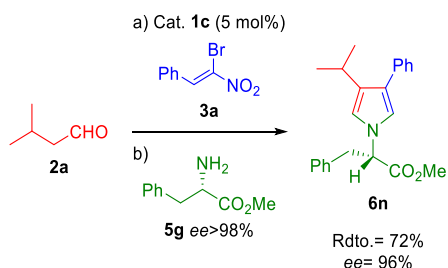
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.44 mmol de nitroalqueno **3a**, 0.88 mmol de aldehído **2a** y 1.0 mmol de R³NH₂ en 0.9 mL de CH₂Cl₂. ^b No reacciona.

2.3.3. Aplicaciones

Como se puede observar en la bibliografía, existen un gran número de trabajos relativos a aminoácidos quirales cuya unidad nitrogenada forma parte de un anillo de pirrol, sin embargo, en las condiciones de reacción necesarias para su síntesis, el centro cuaternario de los aminoácidos puede epimerizarse.³⁶ Es por ello que nos planteamos la síntesis de estos derivados utilizando nuestra metodología. Así, la reacción del aldehído **2a** y el bromonitroalqueno **3a** con la *L*-fenilalanina (**5g**) (Esquema 11), dio lugar a la obtención del aminoácido deseado

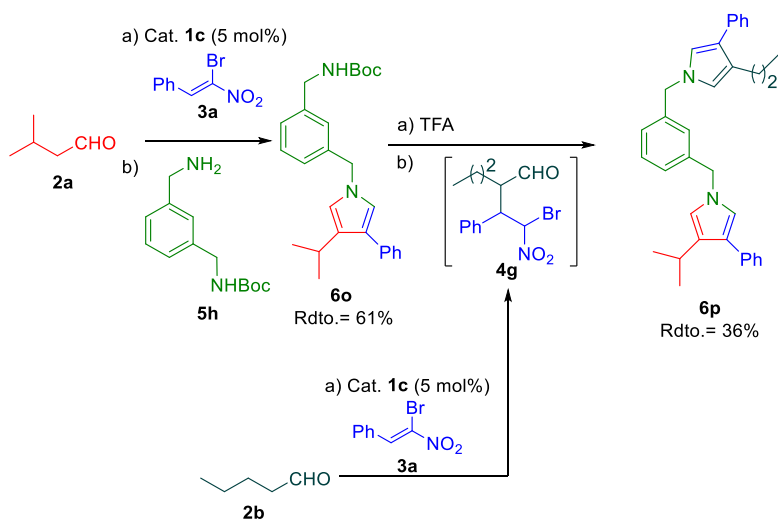
³⁶ P. D'Arrigo, D. Arosio, L. Cerioli, D. Moscatelli, S. Servi, F. Viani, D. Tessaro, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 851.

con un buen rendimiento y un excelente exceso enantiomérico (96%), tras determinación por HPLC.



Esquema 11

Con el fin de determinar el alcance de este método como proceso modular en la construcción de estructuras más complejas, se procedió a la síntesis de un bispirrol con diferentes sustituyentes en cada anillo heterocíclico (Esquema 12).



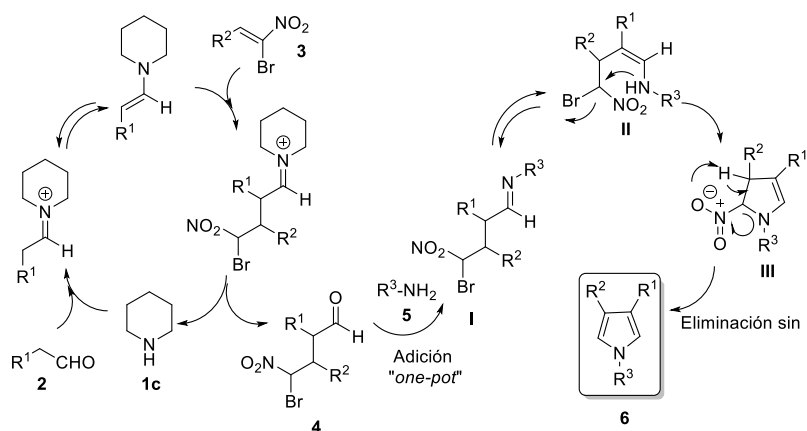
Esquema 12

El proceso se comenzó mediante la reacción entre el aldehído **2a** y el nitroestireno **3a**, empleando las condiciones óptimas de reacción. Finalmente, se adicionó la diamina *N*-BOC protegida **5h**, obteniéndose el pirrol **6o** con un rendimiento del 61%. A continuación, se desprotegió la amina mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) y se adicionó el intermedio **4g**, formado a partir de la reacción previa entre el aldehído **2b** y el nitroalqueno **3a**, obteniéndose el bispirrol **6p** con un rendimiento del 36%.

2.3.4. Mecanismo de reacción

En el Esquema 13 se ilustra el mecanismo más plausible para la reacción de formación de pirroles, en el que la piperidina (**1c**), como catalizador, activa el aldehído **2** generando la enamina que mediante un ataque nucleófilo al bromonitroalqueno **3** y, tras posterior hidrólisis y recuperación del catalizador, da lugar al aducto de Michael 1,4 intermedio **4**. Tras la adición en “*one-pot*” de la amina **5** se forma la imina **I**, que está en equilibrio con la correspondiente enamina **II**, la cual produce una reacción de sustitución nucleófila intramolecular desplazando el átomo de bromo y formando el intermedio **III**. El producto final **6** se forma tras la eliminación *sin* del grupo nitro.

Por lo tanto, se puede concluir que esta reacción funciona a través de un proceso catalítico vía enamina, y que posteriormente, en una etapa “*one-pot*”, se suceden una serie de reacciones en cascada o dominó que incluyen el ataque nucleófilo intramolecular con desplazamiento de un átomo de bromo y, a continuación, la eliminación *sin* del grupo nitro.



Esquema 13

2.4. Conclusiones

Tras lo expuesto en esta parte del capítulo podemos llegar a las siguientes conclusiones sobre el uso del bromonitroalqueno para la síntesis de pirroles:

- 1) El uso de bromonitroalquenos ha permitido el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis organocatalítica de pirroles 3,4-disustituídos, evitando el uso de metales, así como las condiciones drásticas de reacción mencionadas previamente.
- 2) Las suaves condiciones del método desarrollado y su carácter modular permiten la síntesis de pirroles *N*-sustituídos con aminoácidos quirales sin pérdida de la información quiral de éstos, así como la construcción de moléculas más complejas conteniendo pirroles 3,4-disustituídos con distintos resto alquílicos y aromáticos.

3. Síntesis asimétrica de *trans*-dihidroarilfuranos mediante un proceso dominó Friedel-Crafts/ciclación catalizado por una escuaramida bifuncional

3.1. Introducción sobre los esqueletos de dihidrobenzofurano

Los esqueletos de dihidrobenzofuranos (DHBs) y de dihidronaftofuranos son miembros comunes de muchos productos naturales y farmacéuticos importantes,³⁷ especialmente aquellos que tratan la arterioesclerosis, hepatopatía y diferentes daños del sistema nervioso central (SCN).³⁸ Como ejemplos representativos se pueden encontrar la bicunnigina A y B³⁹ (Figura 5), que fueron aisladas recientemente de la *cunningamia lanceolata*, la ϵ -Viniferina,⁴⁰ que es un importante dímero a partir del reveratrol, así como el obtusafurano,⁴¹ identificado como un potente inductor del marcador anticarcinogénico de la quinona reductasa.

³⁷ a) D. M. X. Donnelly, M. J. Meegan en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry.*, A. R. Katrizky, C. W. Rees, Eds.; Pergamon: Oxford, U. K. **1984**. Vol. 4; b) L. Pieters, S. Van Dyck, M. Gao, R. Rau, E. Hamel, A. Vlietinck, G. Lemière, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 5472; c) G. Q. Shi, J. F. Dropinski, Y. Zhang, C. Santini, S. P. Sahoo, J. P. Berger, K. L. Zhou, A. Agrawal, R. Alvaro, T. -Q. Cai, M. Hernandez, S. D. Wright, D. E. Moller, J. V. Heck, P. T. Meinke, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5589; d) M. Sefkow, *Synthesis*, **2003**, 2595; e) S. Asper, A. Vlietinck, L. Pieters, *Phytochem. Rev.*, **2003**, *2*, 201; f) H. M. Ge, W. H. Yang, Y. Shen, N. Jiang, Z. K. Guo, Q. Luo, Q. Xu, J. Ma, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 6338; g) N. Abe, T. Ito, K. Ohguchi, M. Nasu, Y. Masuda, M. Oyama, Y. Nozawa, M. Ito, M. Iinuma, *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 1499; h) S. A. Snyder, A. Gollner, M. I. Chiriac, *Nature*, **2011**, *474*, 461.

³⁸ a) S. Ohkawa, K. Fukatsu, S. Miki, T. Hashimoto, J. Sakamoto, T. Dio, Y. Nagai, T. Aono, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 559; b) T. Aono, S. Ohkawa, T. Dio, EP Patent 483772, **1992**.

³⁹ X. -F. Hou, S. You, A. Mándi, T. Kurtáin, C. -P. Tang, C. -Q. Ke, X. -Q. Li, Y. Ye, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 460.

⁴⁰ M. U. S. Sultanbawa, S. Surendrakumar, M. I. M. Wazeer, P. Bladon, *J. Chem. Soc.*, **1981**, 1204.

⁴¹ H. -Q. Yin, B. -W. Lee, Y. -C. Kim, D. -H. Shon, B. -H. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, **2004**, *27*, 919.

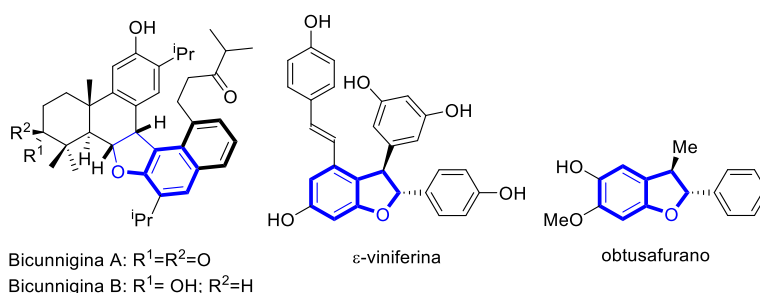


Figura 5

Dada la importancia de estas estructuras, en los últimos años se han publicado una amplia variedad de estrategias metodológicas para llevar a cabo su síntesis,⁴² las cuales implican, normalmente, reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd^{42e-k} y Cu^{42l-o} . Sin embargo, la preparación de DHBs en versión asimétrica, especialmente de forma catalítica, ha sido menos explorada y permanece casi exclusivamente limitada al uso de catalizadores de metales de transición. Entre ellos, se han usado ampliamente Ru^{43a} , Pd^{43b} e Ir^{43c} los cuales están implicados en la hidrogenación asimétrica de benzofuranos. Otros metales,

⁴² Para encontrar los ejemplos más recientes de la síntesis de DHBs, véase: a) Z. Shen, V. M. Dong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 784; b) J. Mangas-Sánchez, E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3498; c) P. Xie, L. Wang, L. Yang, E. Li, J. Ma, Y. Huang, R. Chen, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7699; d) Q. -B. Li, F. -T. Zhou, Z. -G. Liu, X. -F. Li, W. -D. Zhu, J. -W. Xie, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7222; para reacciones que utilizan Pd, véase: e) M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10333; f) Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10718; g) S. Kuwabe, K. E. Torracca, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12202.; h) O. René, D. Lapointe, K. Fagnou, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4560; i) T. J. Maimone, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 9990; j) B. E. D. Coy, L. Jovanovic, M. Sefkow, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1976; k) X. Wang, Y. Lu, H. -X. Dai, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12203; para reacciones que utilizan Cu, véase: l) P. J. Fagan, E. Hauptman, R. Shapiro, A. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 5043; m) M. Wolter, G. E. Nordmann, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 973; n) H. Zhang, D. Ma, W. Cao, *Synlett*, **2007**, 243; o) J. Niu, P. Guo, J. Kang, Z. Li, J. Xu, S. J. Hu, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5075.

⁴³ Para una hidrogenación catalizada con Ru, véase: a) N. Ortega, S. Urban, B. Beiring, F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 1710. Hidrogenación catalizada con Ir, véase: b) M. Maris, W. -R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.*, **2003**, 219, 52. Hidrogenación catalizada con Pd, véase: c) S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 5194.

como el Ti(IV),⁴⁴ Ag,⁴⁵ y Rh⁴⁶ (éste último utilizado en la inserción C-H de diazocompuestos), también han dado buenos resultados. Recientemente, se han descrito cuatro métodos organocatalíticos para la síntesis de estos heterociclos. El primero de ellos fue descrito por Calter y colaboradores,⁴⁷ los cuales utilizaron catalizadores derivados de alcaloides de cinchona para la síntesis de derivados de dihidroarilfurano como precursores en la síntesis total de los productos naturales glicinol y variabilina (Ecuación 1, Esquema 14). Simultáneamente, Jørgensen y colaboradores⁴⁸ llevaron a cabo la α -arilación de aldehídos mediante una oxidación anódica para dar DHBs enantiopuros con excelentes excesos enantioméricos (Ecuación 2, Esquema 14). El mismo grupo⁴⁹ describió también la síntesis de diferentes DHBs quirales con buenos resultados, mediante el uso de un aminocatalizador en un proceso “one-pot” (Ecuación 3, Esquema 14). Por último, Wang, Zhou y colaboradores,⁵⁰ demostraron que la adición de Michael intermolecular catalizada por una amino-tiourea permitía producir DHBs con buenos excesos enantioméricos (Ecuación 4, Esquema 14).

⁴⁴ T. A. Engler, M. A. Letavic, R. Iyengar, K. O. LaTessa, J. P. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2391.

⁴⁵ L. J. González, S. G. Muñoz, M. A. Corral, M. M. Dorado, I. R. García, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 8762.

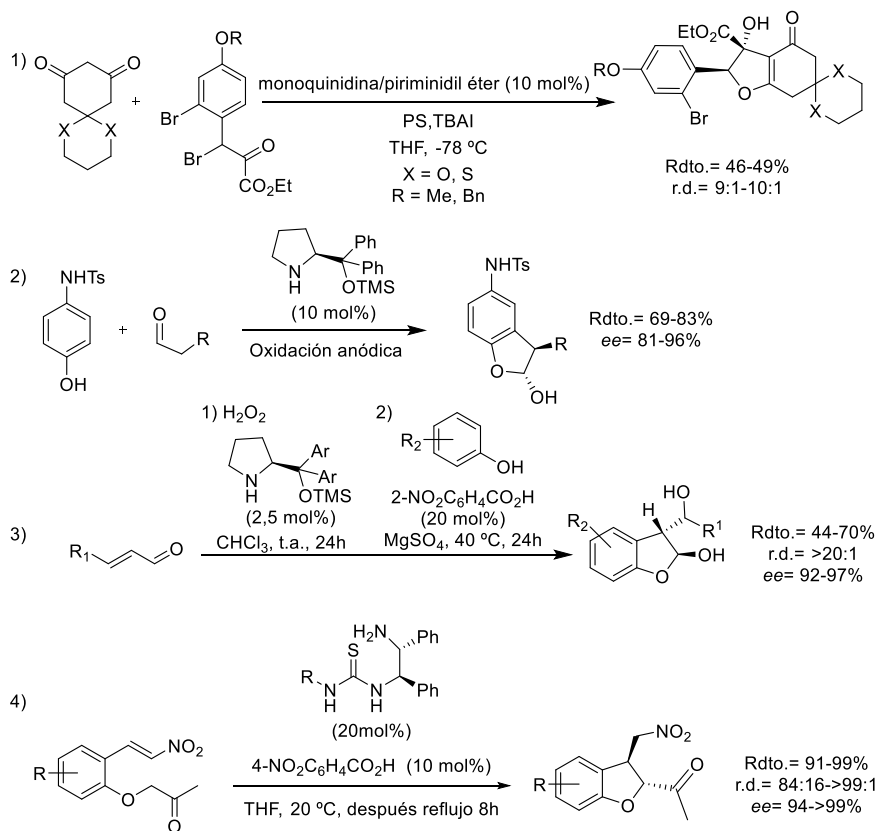
⁴⁶ a) H. M. L. Davies, M. V. A. Grazini, E. Aouad, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1475; b) H. Saito, H. Oishi, S. Kitagaki, S. Nakamura, M. Anada, S. Hashimoto, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3887; c) Y. Natori, H. Tsutsui, N. Sato, S. Nakamura, H. Nambu, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4418.

⁴⁷ M. A. Calter, N. Li, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3686.

⁴⁸ K. L. Jensen, P. T. Franke, L. T. Nielsen, K. Daasbjerg, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 129.

⁴⁹ Ł. Albrecht, L. K. Ransborg, V. Lauridsen, M. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12496.

⁵⁰ A. Lu, K. Hu, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, J. Fang, C. Tang, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6208.



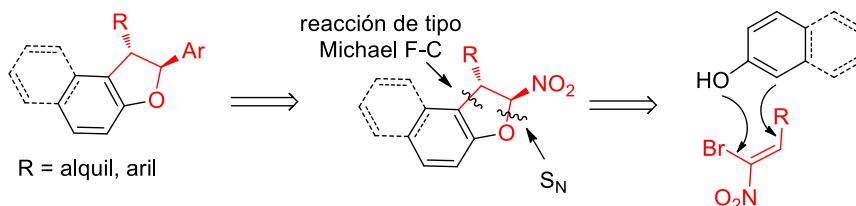
Esquema 14

Sin embargo, todos estos métodos organocatalíticos no dan acceso a la síntesis de productos naturales 2,3-diarilsustituídos, que constituyen un importante reto sintético.

3.2. Objetivos específicos en la síntesis de *trans*-dihidroarilfuranos

Debido a la inherente importancia de estos compuestos ópticamente puros, las ventajas ya conocidas que presenta la organocatálisis y el potencial demostrado en la síntesis de pirroles 3,4-disustituídos por parte de los β -

bromonitroalquenos, actuando como un nuevo sintón dielectrófilo (véase anteriormente en este capítulo), nos propusimos como objetivo llevar a cabo la síntesis de *trans*-dihidroarilfuranos quirales utilizando β -bromonitroalquenos mediante la utilización de catálisis por enlace de hidrógeno. Como se muestra en el Esquema 15, una reacción asimétrica de tipo Michael Friedel-Crafts (F-C) y la posterior sustitución nucleófila del bromuro, podría permitir la formación del producto deseado.



Esquema 15

Para poder desarrollar este objetivo nos propusimos el siguiente plan de trabajo:

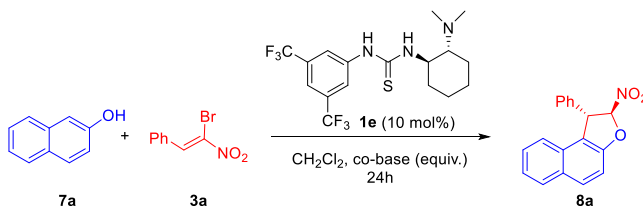
- 1) Optimización de la reacción: elección del catalizador adecuado, disolvente, temperatura y aditivos que puedan mejorar los resultados obtenidos en la reacción (rendimiento y exceso enantiomérico).
- 2) Estudio del alcance de la reacción mediante el empleo de un amplio número de β -bromonitroalquenos, así como con derivados de naftilos y fenoles. También se estudiará la reacción a mayor escala para determinar el potencial de esta reacción.
- 3) Determinación de la configuración absoluta de los productos finales mediante estudios de difracción de rayos X.

3.3. Resultados y discusión

3.3.1. Optimización de la reacción

Inicialmente, con el fin de encontrar las mejores condiciones de reacción, se llevó a cabo un ensayo con el 2-naftol (**7a**) y el β -bromonitroestireno (**3a**) usando un 10 mol% del catalizador de Takemoto **1e** (entrada 1, Tabla 4). La reacción avanzó con tan solo un 10% de conversión tras 24h, lo que podía ser debido a que en la segunda etapa de reacción se produce un ataque nucleófilo intramolecular del oxígeno del naftol al C α del nitroalqueno, provocando la salida de un átomo de bromo y formándose bromuro de hidrógeno, el cual, protonaría al catalizador de Takemoto **1e**, desactivándolo y dando tan solo una conversión del 10%. Sin embargo, a pesar de la baja conversión, se obtuvo un prometedor exceso enantiomérico del 50%. Una vez deducido cual era el problema de la baja conversión, se procedió al uso de múltiples co-bases de diversa naturaleza con el fin de neutralizar el HBr producido en la reacción. Cuando se usaron bases orgánicas como la Et₃N, DMAP y DBU, en cantidades estequiométricas y subestequiométricas, se obtuvieron conversiones considerablemente mayores que sin el uso de éstas como aditivo (entradas 2 a 4, Tabla 4), sin embargo, los excesos enantioméricos eran más pobres. Esto nos indicó que estas bases catalizaban la reacción en competencia con el catalizador de Takemoto. Teniendo en cuenta estos resultados, se procedió al uso de NaOAc, la cual es mucho menos básica, en cantidad estequiométrica (entrada 5, Tabla 4), obteniéndose una conversión alta (85%) y un exceso enantiomérico del 50%.

Tabla 4. Selección de la base óptima para neutralizar el bromuro de hidrógeno desprendido.^a

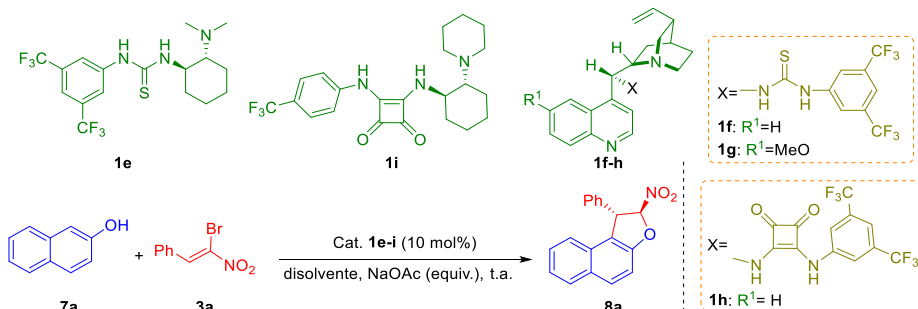


Entrada	Base (equiv.)	Conversión	ee (%)
1	-	10	50
2	Et ₃ N (1.0 equiv.)	100	28
3	DMAP (0.5 equiv.)	67	45
4	DBU (0.5 equiv.)	77	43
5	NaOAc (1.0 equiv.)	85	50

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a escala 0.2 mmol del reactivo **3a** en 0.4 mL de diclorometano seco y 1.8 equiv. de 2 naftol.

A continuación, se continuó el estudio usando diferentes catalizadores de tiourea y escuaramida para intentar mejorar el exceso enantiomérico (Tabla 5), utilizando los mismos reactivos, cantidades y condiciones de reacción que las usadas en la optimización de la co-base. Como se puede ver, el uso de la tiourea derivada de la quinina **1f** (entrada 2, Tabla 5) dio lugar al producto **8a** con buena conversión (69%) y un buen exceso enantiomérico (76%). Sin embargo, el uso de su homólogo **1g** (entrada 3, Tabla 5) dio una conversión más baja y un exceso del 52%. Después, se estudió la reacción con los catalizadores de escuaramida **1h** y **1i** (entradas 4 y 5, Tabla 5), los cuales presentan una mayor distancia entre los nitrógenos que la tiourea,⁵¹ que podría favorecer la coordinación con el grupo nitro de los nitroalquenos, aumentando su reactividad y ayudando a la creación

⁵¹ J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6890.



Entrada	Catalizador (mol%)	Disolvente	NaOAc (equiv.)	Tiempo (días)	Conversión (%) ^b (Rdto.) (%) ^d	ee (%) ^c
1	1e (10mol%)	CH ₂ Cl ₂	(1.0)	3	81	50
2	1f (10mol%)	CH ₂ Cl ₂	(1.0)	1	69	76
3	1g (10mol%)	CH ₂ Cl ₂	(1.0)	1	68	52
4	1h (10mol%)	CH ₂ Cl ₂	(1.0)	1	88	45
5	1i (10mol%)	CH ₂ Cl ₂	(1.0)	1	81	82
6	1i (10mol%)	Tolueno	(1.0)	1	71 (69)	70
7	1i (10mol%)	<i>p</i> -Xileno	(1.0)	1	84 (76)	58
8	1i (10mol%)	Benceno	(1.0)	1	91 (55)	52
9	1i (10mol%)	Et ₂ O	(1.0)	1	57 (n.d.)	85
10	1i (10mol%)	CHCl ₃	(1.0)	1	97 (62)	92
11 ^e	1i (10mol%)	CHCl ₃	(1.0)	3	67 (43)	93
12 ^e	1i (10mol%)	CHCl ₃	(1.5)	1	84 (71)	98

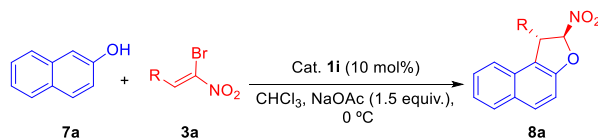
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a escala 0.2 mmol del reactivo **3a** en 0.4 mL de diclorometano seco y 1.8 equiv. de 2 naftol. ^b Determinado por ¹H RMN tras 24h de reacción. ^c Determinado por HPLC. ^d Rendimiento tras purificación por cromatografía flash. ^e Reacción a 0 °C

de un entorno quiral adecuado que podría producir una mejora del exceso enantiomérico en términos generales. En el caso del catalizador **1h**, la conversión si mejoró, pero el exceso enantiomérico fue solo de un 45%. Sin embargo, con el catalizador **1i** (de estructura similar a la del catalizador de tiourea de Takemoto), se obtuvo una conversión del 81% y un exceso enantiomérico del 82%, por lo que se eligió éste como el mejor catalizador. Seguidamente, se procedió a la elección del mejor disolvente (Tabla 5). Se probaron disolventes aromáticos como tolueno, *p*-xileno y benceno (entradas 6 a 8, Tabla 5), obteniendo muy buenas conversiones, pero los excesos no fueron mejores que con CH₂Cl₂. El uso de éter dietílico (entrada 9, Tabla 5) no mejoró la conversión (57%), sin embargo, al emplear otro disolvente clorado como el cloroformo (entrada 10, Tabla 5), la conversión fue casi total tras 24h y el exceso enantiomérico de un 92%. Una vez elegido el cloroformo como mejor el disolvente, la reacción se probó a 0 °C (entrada 11, Tabla 5), disminuyendo la conversión pero manteniendo el exceso enantiomérico (93%). Para intentar mejorar este resultado se usaron 1.5 equiv. de NaOAc a 0 °C (entrada 12, Tabla 5), obteniéndose un 98% de exceso enantiomérico y una muy buena conversión. Por tanto, se eligieron estas últimas condiciones como las óptimas para realizar el estudio del alcance de la reacción.

3.3.2. Alcance de la reacción

Para el estudio del alcance de la reacción se procedió primero al empleo de un amplio número de β -bromonitroalquenos con distintos anillos aromáticos y grupos alquílicos (Tabla 6). En primer lugar, se estudiaron grupos dadores de electrones en el anillo aromático, *p*-Me y *p*-MeO (entradas 2 y 3, Tabla 6), dando lugar a los productos **8b** y **8c** con muy buenos excesos enantioméricos. Sin embargo, en el caso del *p*-MeO la conversión fue más baja, posiblemente debido a la desactivación de la posición β electrófila del β -bromonitroestireno. En estos casos, los tiempos de reacción fueron más largos (se pasa de 16h a 62h). La presencia de halógenos en distintas posiciones del anillo aromático también está permitido, obteniéndose excelentes excesos enantioméricos, tanto para los *o*-F y *p*-F (entradas 4 y 5, Tabla 6) como para el *p*-Br (entrada 6, Tabla 6). Con este último se pudo escalar la reacción a 1.0 mmol de β -bromonitroestireno, obteniéndose el producto **8h** sin producirse un empeoramiento significativo de los resultados (entrada 7, Tabla 6). También se probaron nitroalquenos con anillos aromáticos que portaban dos átomos de cloro en diferentes posiciones, consiguiéndose con el 3,4-diCl-C₆H₄ enantioselectividades comparables a las obtenidas con los derivados halogenados anteriores, pero con peores rendimientos, posiblemente por la desactivación por parte del cloro en posición *meta* (entrada 8, Tabla 6). Con el 2,6-diCl-C₆H₄ (entrada 9, Tabla 6) no se dio la reacción, muy probablemente por el impedimento estérico producido por los dos cloros próximos al centro electrófilo, impidiendo la coplanaridad del anillo aromático con el nitroestireno y por tanto sin una adecuada aproximación del catalizador al reactivo. Una vez hecho el estudio con nitroalquenos aromáticos, se estudió la reacción con derivados alquílicos, sin embargo, la reacción solo fue posible con un sustituyente alquílico lineal (*n*-Bu, entrada 10, Tabla 6) y tras un largo tiempo de reacción. El empleo de restos alquílicos más voluminosos como *t*-Bu o *i*-Pr no dio resultados satisfactorios posiblemente debido al impedimento estérico en la primera etapa de reacción (entradas 11 y 12, Tabla 6).

Tabla 6. Estudio del alcance de la síntesis de dihidroarilfuranos quirales con distintos β -bromonitroalquenos **3**.^a



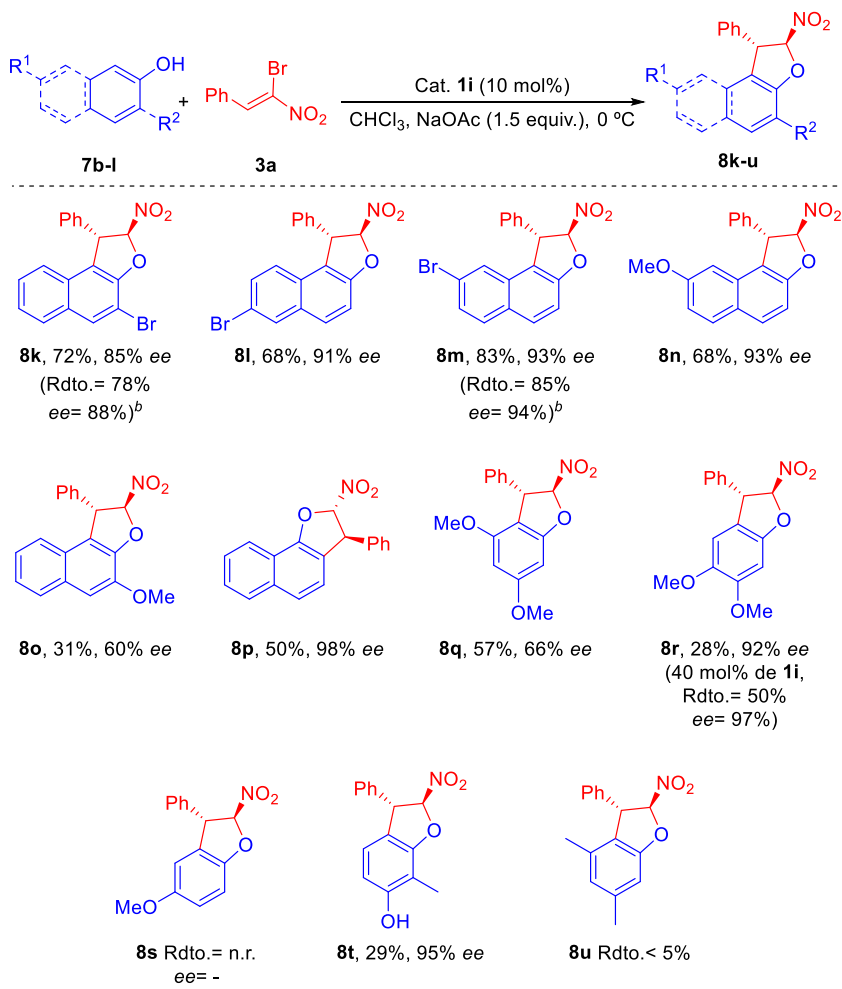
Entrada	R	Tiempo	Rendimiento (%) ^d	ee (%) ^e
1	Ph- 8a	16h	71	98
2 ^b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ - 8b	62h	85	94
3 ^c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ - 8c	62h	45	94
4	<i>o</i> -FC ₆ H ₄ - 8e	16h	94	88
5 ^b	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ - 8i	16h	59	97
6	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ - 8h	16h	78	92
7 ^c	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ - 8h	48h	72	92
8 ^b	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₄ - 8j	16h	59	97
9	2,6-(Cl) ₂ -C ₆ H ₄	24h	n.r.	-
10	<i>n</i> -Bu- 8f	7d	52	91
11	<i>t</i> -Bu	-	n.r.	-
12	<i>i</i> -Pr	-	n.r.	-

^a Todas las reacciones fueron realizadas a escala de 0.2 mmol de bromonitroalqueno **3**, 1.5 equiv. de NaOAc y 1.8 equiv. de 2-naftol (**7a**) en 0.4 mL de CHCl₃ a 0 °C. ^b Reacción llevada a cabo a -10 °C. ^c Reacción escalada a 1.0 mmol de bromonitroalqueno. ^d Rendimiento tras purificación por cromatografía flash. ^e Determinado por HPLC o SFC.

Una vez estudiada la reacción con una amplia variedad de electrófilos, se probaron diferentes naftoles y fenoles sustituidos como nucleófilos (Tabla 7). En primer lugar, se llevó a cabo la reacción con diferentes naftoles sustituidos con un átomo de bromo en las posiciones 3, 6 y 7 (compuestos **8k**, **8l** y **8m**, Tabla 7), obteniéndose buenos rendimientos y excesos enantioméricos. La reacción pudo

ser escalada hasta 2.0 mmol de β -nitroestireno con los derivados **8k** y **8m** sin que el rendimiento ni el exceso enantiomérico se vieran afectados (**8k**, Rdto.= 78%, ee= 88%, **8m**, Rdto.= 85%, ee= 94%). El empleo de grupos dadores de electrones como el 7-MeO dio resultados similares (compuesto **8n**, Tabla 7), sin embargo el 3-MeO (compuesto **8o**, Tabla 7) dio lugar a un peor rendimiento y un bajo exceso enantiomérico, probablemente debido a la cercanía del grupo metoxi- al centro de reacción, impidiendo una coordinación adecuada por enlace de hidrógeno con el catalizador. El uso del 1-naftol permitió obtener el producto **8p** (Tabla 7), con un rendimiento moderado pero con excelente exceso enantiomérico. Estudiada la reacción con los naftoles, se procedió al estudio del uso de fenoles como nucleófilos. En el caso del 3,5-dimetoxifenol, el compuesto **8q** se obtuvo con buen rendimiento y exceso enantiomérico moderado (Tabla 7). Sin embargo, al variar la posición del grupo metoxi- de la posición 5 a la 4, la enantioselectividad aumentó considerablemente, aunque fue necesario emplear un 40 mol% de catalizador **1i** (Rdto.= 50%, ee= 97%) para conseguir mejorar el bajo rendimiento obtenido con la carga estándar de catalizador (compuesto **8r**, Tabla 7). Desafortunadamente, la reacción con el 4-metoxifenol no tuvo lugar, recuperandose los materiales de partida (compuesto **8s**, Tabla 7). Cuando se utilizó el 2-metil-resorcinol, el exceso enantiomérico obtenido siguió siendo excelente, pero el rendimiento fue tan bajo como con el **8r** (compuesto **8t**, Tabla 7). Por último, el 3,5-dimetilfenol (análogo al 3,5-dimetoxifenol) apenas dio lugar a trazas del producto **8u** tras un largo tiempo de reacción, debido posiblemente a la menor activación inducida por los grupos metilo.

Tabla 7. Estudio del alcance de la reacción con distintos naftoles y fenoles derivados **7**.^a



^a Todas las reacciones fueron realizadas a escala de 0.2 mmol de bromonitroalqueno **3a**, 1.5 equiv. de NaOAc y 1.8 equiv. del naftol o fenol **7b-l** correspondiente en 0.4 mL de CHCl₃ a 0 °C. ^b Entre paréntesis, reacción llevada a cabo a escala de 2.0 mmol de β-bromonitroestireno.

3.3.3. Determinación de la configuración absoluta de los productos obtenidos por difracción de rayos X

La determinación de la configuración absoluta de los compuestos obtenidos se llevó a cabo por difracción de rayos X de los cristales obtenidos a partir de los compuestos bromados **8k** y **8m** (Figura 6).⁵² La configuración absoluta de los centros quirales de los compuestos **8k** y **8m** es 1*S*, 2*S*, y se asume que los demás productos **8** poseen la misma configuración al presentar espectros de RMN similares y asumiendo que todas las reacciones siguen el mismo curso estereoquímico en la etapa de adición de los naftoles y fenoles derivados **7** a los bromonitroalquenos **3**.

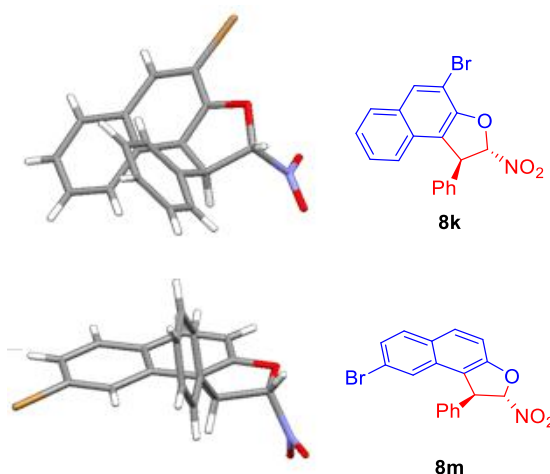
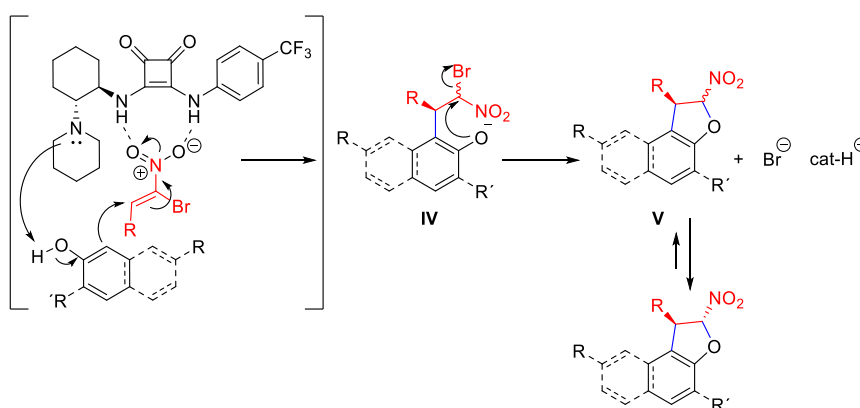


Figura 6

⁵² Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de **8k** y **8m** fueron depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (números de depósito CCDC 902091 y 902092, respectivamente).

3.3.4. Mecanismo de reacción

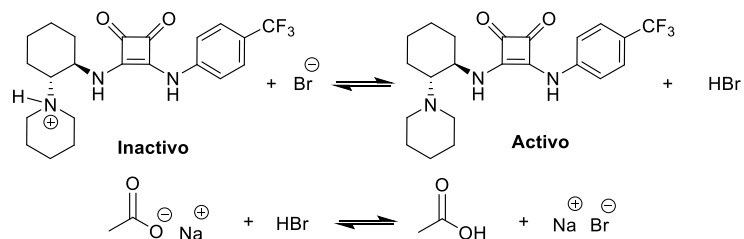
La primera etapa de esta reacción transcurre a través de una reacción de Michael-Friedel-Crafts organocatalizada en la que el catalizador de escuaramida es capaz de desprotonar al 2-naftol, y acto seguido se produce un ataque nucleófilo al β -bromonitroalqueno, formando el intermedio **IV**. Posteriormente, el oxígeno del fenóxido intermedio ataca al carbono que porta el átomo de bromo, a través de una sustitución nucleófila bimolecular (S_N2), desplazando el bromo y formando finalmente al heterociclo de cinco miembros **V** (Esquema 16).



Esquema 16

Como se ha observado experimentalmente, si no se adiciona una co-base a la reacción, el catalizador se queda en forma protonada, quedándose inactivado y dando una conversión del 10%, que corresponde a un único ciclo del catalizador (Esquema 16). Sin embargo, la adición de acetato de sodio favorece la formación de la forma activa del catalizador (Esquema 17), obteniéndose, en general, altas conversiones. Además de los resultados obtenidos hay que destacar que se forma un único diastereoisómero, lo cual se puede explicar por la fácil desprotonación-

protonación del carbono que porta el grupo nitro, dirigiendo a la formación del isómero *anti*, más estable, como producto mayoritario (derecha, Esquema 16).



Esquema 17

3.4. Conclusiones

Tras este estudio se puede concluir que:

- 1) A partir de 2-naftoles y/o fenoles sustituidos **7** y de β-bromonitroalquenos **3** se ha llevado a cabo la síntesis modular organocatalítica de 2-aril-1-alquil y 2-aril-1-arilfuranos quirales, con un elevado exceso enantiomérico, mediante catálisis bifuncional.
- 2) La clave de la alta enantioselectividad en este proceso es debida a la utilización de un catalizador bifuncional de escuaramida, el cual es capaz de coordinarse eficazmente al grupo nitro- y desprotonar de forma efectiva al grupo hidroxilo fenólico por la amina terciaria de éste.

4. Experimental Part

The Experimental Part has been maintained as the original one for the publication.

4.1. Materials

Commercially available naphtols and phenols **7a-l**, aldehydes **2a-d**, catalysts **1e** to **1i**, and solvents were used without any further purification. Bromonitroalkenes **3**⁵³ and catalysts **1f-h**^{4,54} were synthesized according to the literature.

4.2. Employed techniques

4.2.1. Nuclear Magnetic Resonance: NMR

NMR spectra were acquired on a Bruker 300 spectrometer, running at 300, 75 and 282 MHz for ¹H, ¹³C and ¹⁹F, respectively. Chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to residual solvent signals (CDCl₃, 7.26 ppm for ¹H NMR, and 77.0 ppm for ¹³C NMR). ¹³C NMR spectra were acquired on a broad band decoupled mode.

4.2.2. Mass Spectrometry: HRMS/ High Resolution Mass Spectrometry

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) were registered in a spectrometer *VG AutoSpec (Waters)* using Electronic Impact (EI⁺) at 70 eV or Fast Atom Bombardment (FAB⁺) techniques, or in a spectrometer *QSTAR (ABSciex)* using electrospray (ESI⁺) technique.

⁵³ a) R. R. Dauzonne, *Synthesis*, **1987**, 1021; b) D. Dauzonne, H. Josien, P. Demerseman, *Tetrahedron*, **1990**, 21, 7359; c) D. Dauzonne, P. Demerseman, *Synthesis*, **1990**, 67.

⁵⁴ J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14416.

4.2.3. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)/ Supercritic Fluid Chromatography (SFC)

The enantiomeric excesses (ee) of products were determined by HPLC or SFC (Supercritical fluid chromatography) system using chiral stationary phase Daicel Chiralpack IA, IB and IC columns.

4.2.4. Melting Points measurement (M.p.)

The melting points were determined in a *GallenKamp* melting point apparatus using opened capillary tubes.

4.2.5. Products isolation

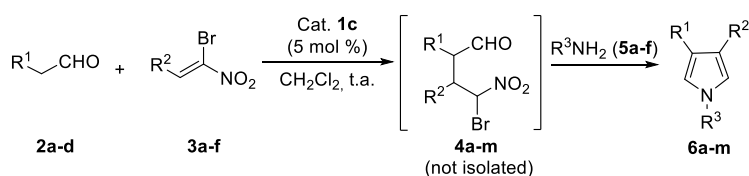
Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using pre-coated aluminium-backed plates (Merck Kieselgel 60 F254) and visualized by ultraviolet irradiation, phosphomolybdic acid or KMnO_4 . Purification of reaction products was carried out by flash chromatography (FC) using silica gel Merck-60.

4.2.6. Specific optical rotation determination: $[\alpha]^{20}_D$

Specific optical rotation values were measured at room temperature using a Perkin-Elmer 241C polarimeter. In each case, the employed solvent and concentration (g/100 mL) are indicated.

4.3. Experimental Procedure and Characterization

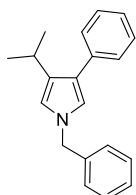
General procedure for the synthesis of pyrroles 6.



Into an ordinary vial was prepared a solution with the corresponding bromonitroalkene **3a-f** (0.438 mmol) in dichloromethane (0.88 ml) and the catalyst **1c** (piperidine, 5 mol%). To this solution was added the corresponding

aldehyde **2a-d** (0.876 mmol) at room temperature. After total consumption of bromonitroalkenes **3a-f** (monitored by TLC, normally 4 to 6 hours), 1.0 mmol of the corresponding amine **5a-f** was added. The reaction was monitored again by TLC and once consumed the **4a-m** intermediate, the solvent was removed under reduced pressure and the crude purified by FC, obtaining the pure final product **6a-m**.

1-Benzyl-3-isopropyl-4-phenyl-1H-pyrrole (6a)



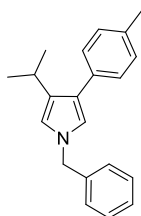
The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as brown oil. **Yield= 88%.**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 - 7.13 (m, 10H), 6.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.24 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 138.2, 137.1, 130.1, 128.8, 128.4, 128.2, 127.8, 127.4, 125.5, 124.1, 119.7, 117.7, 53.5, 25.7, 24.5.

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₂₀H₂₂N: [M+H]⁺, 276.1747; found 276.1759.

1-Benzyl-3-isopropyl-4-(*p*-tolyl)-1H-pyrrole (6b)



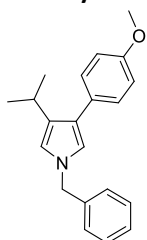
The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield= 76%.**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 - 7.06 (m, 9H), 6.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.16 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.2, 135.0, 134.2, 130.2, 129.1, 128.8, 128.2, 127.7, 127.4, 124.0, 119.6, 117.6, 53.6, 25.2, 24.5, 21.2.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}$: $[\text{M}]^+$, 289.1830; found 289.1834.

1-Benzyl-3-isopropyl-4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole (6c)



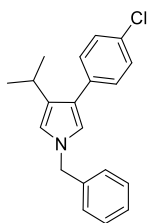
The product was obtained following the standard procedure by using, in this case, a 20 mol% of catalyst **1c**, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield**= 62%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 - 7.05 (m, 7H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 157.8, 138.2, 130.1, 129.7, 129.4, 128.8, 127.7, 127.4, 123.7, 119.3, 117.5, 113.8, 55.3, 53.5, 25.2, 24.4.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$: $[\text{M}]^+$, 305.1780; found 305.1776.

1-Benzyl-3-(4-chlorophenyl)-4-isopropyl-1H-pyrrole (6d)



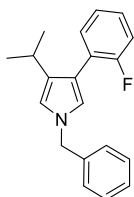
The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 CH_2Cl_2 :AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield**= 58%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.47 - 7.17 (m, 9H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.15 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.0, 135.6, 131.2, 130.1, 129.4, 128.9, 128.5, 127.8, 127.4, 122.9, 119.7, 118.0, 53.6, 25.2, 24.4.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₂₀H₂₀ClN: [M]⁺, 309.1284; found 309.1279.

1-Benzyl-3-(2-fluorophenyl)-4-isopropyl-1H-pyrrole (6e)



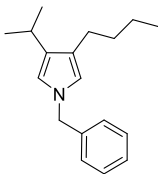
The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 CH₂Cl₂:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield=** 57%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 - 7.07 (m, 9H), 6.73 (dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.01 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.3 (d, *J*_{C-F} = 243.0 Hz), 137.9, 131.5 (d, *J*_{C-F} = 4.2 Hz), 130.9, 128.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.6, 123.6 (d, *J*_{CF} = 3.8 Hz), 120.9 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 117.3, 116.7, 115.5 (d, *J*_{C-F} = 23.1 Hz), 53.5, 25.3, 24.1 (2C).

HRMS (EI⁺): calcd. for C₂₀H₂₀FN: [M]⁺, 293.1580; found 293.1534.

1-Benzyl-3-butyl-4-isopropyl-1H-pyrrole (6f)

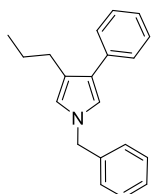


The product was obtained following the standard procedure by using, in this case, a 20 mol% of catalyst **1c**, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield=** 68%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 - 7.04 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.88 (sept, *J* = 6.8, 1H), 2.46 (c, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.36 (m, 4H) 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 139.0, 130.6, 128.9, 127.7, 127.4, 123.0, 118.7, 116.8, 53.6, 33.1, 25.5, 25.5, 24.4, 23.2, 14.4.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₇H₂₂N: [M-15]⁺, 240.1752; found 240.1780.

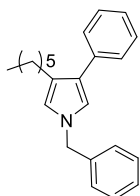
1-Benzyl-3-phenyl-4-propyl-1H-pyrrole (6g)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield= 79%.**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 - 7.21 (m, 10H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.67 (sext, J = 7.5, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.2, 136.9, 128.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.3, 125.4, 124.5, 122.8, 119.8, 119.5, 53.5, 28.5, 23.8, 14.4.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$: $[\text{M}]^+$, 275.1674; found 275.1664.

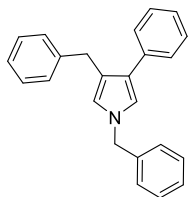
1-Benzyl-3-hexyl-4-phenyl-1H-pyrrole (6h)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield= 65%.**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 - 7.22 (m, 10H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.30 (m, 6H), 0.97 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.2, 136.9, 128.8, 128.4, 127.9, 127.7, 127.3, 125.4, 124.5, 123.0, 119.7, 119.5, 53.5, 31.8, 30.6, 29.5, 26.3, 22.8, 14.2.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}$: $[\text{M}]^+$, 317.2143; found 317.2144.

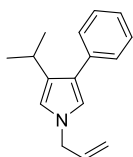
1,3-Dibenzyl-4-phenyl-1H-pyrrole (6i)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield=** 61%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 - 7.14 (m, 15H), 6.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.07 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 142.0, 137.9, 136.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.1, 125.6, 125.4, 124.7, 121.2, 121.1, 119.4, 53.4, 32.3.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₂₄H₂₁N: [M]⁺, 323.1674; found 323.1667.

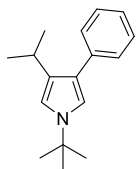
1-Allyl-3-isopropyl-4-phenyl-1H-pyrrole (6j)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield=** 90%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 - 7.15 (m, 5H), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.12 - 5.93 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.4, 134.6, 130.2, 128.6, 128.6, 128.5, 125.7, 119.4, 118.1, 117.4, 52.6, 25.4 24.7.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₆H₁₉N: [M]⁺, 225.1517; found 225.1520.

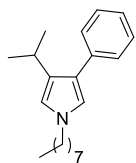
1-(*tert*-Butyl)-3-isopropyl-4-phenyl-1*H*-pyrrole (6k)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield** > 99%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 - 7.14 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.22 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.6, 128.9, 128.3, 128.1, 125.3, 122.9, 116.3, 114.1, 54.7, 30.8, 25.2, 24.4.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₇H₂₃N: [M]⁺, 241.1830; found 241.1828.

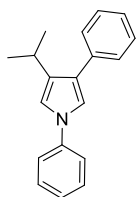
3-Isopropyl -1-octyl-4-phenyl-1*H*-pyrrole (6l)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield**= 55%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 - 7.17 (m, 5H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.16 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 12 H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.6, 129.7, 128.6, 128.5, 125.6, 123.6, 119.2, 117.3, 50.1, 32.1, 31.8, 29.5 (2C), 27.2, 25.4, 24.7, 23.0, 14.4.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₂₁H₃₁N: [M]⁺, 297.2457; found 297.2447.

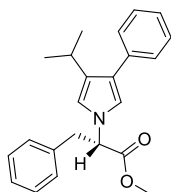
3-Isopropyl-1,4-diphenyl-1H-pyrrole (6m)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a brown oil. **Yield= 52%.**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 - 7.35 (m, 7H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.19 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 140.9, 136.8, 132.5, 129.9, 128.7, 128.6, 126.7, 126.3, 125.6, 120.2, 117.6, 115.8, 25.4, 24.5.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₉H₁₉N: [M]⁺, 261.1517; found 261.1523.

Methyl (S)-2-(3-isopropyl-4-phenyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-phenylpropanoate (6n)

The compound was obtained following the general procedure, from aldehyde **2a**, bromonitroalkene **3a** and the methyl L-phenylalaninate (**5g**). The crude was purified by FC (50:1 Hexane:AcOEt) obtaining the final product **6n** as a brown oil. **Yield= 72%. [α]_D²⁵ = -36.8 (c = 0.5, CHCl₃).**

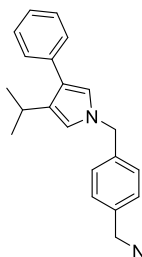
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 - 7.03 (m, 10H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.15 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 137.1, 136.6, 130.4, 129.2, 128.8, 128.5, 128.5, 127.3, 125.8, 124.6, 118.7, 116.9, 63.9, 52.7, 40.1, 25.3, 24.6, 24.5.

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₂₃H₂₆NO₂: [M+H]⁺, 348.1958; found 348.1885.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IA Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 0.5 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 20.5$ min, $\tau_{\text{minor}} = 13.5$ min (*ee* = 96%).

***tert*-Butyl 4-((3-isopropyl-4-phenyl-1*H*-pyrrol-1-yl)methyl)benzylcarbamate (6o)**



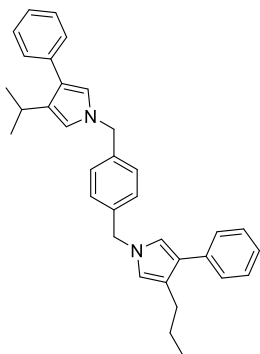
The compound was obtained following the general procedure, from aldehyde **2a**, bromonitroalkene **3a** and the amine **5h**. The crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as a colorless oil. **Yield** = 61%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 - 7.12 (m, 9H), 6.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.97 (brs, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.20 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 156.2, 138.8, 137.3, 130.3, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 125.7, 124.3, 119.8, 117.8, 79.8, 53.4, 44.6, 28.7, 25.3, 24.6.

HRMS (ESI⁺): calcd. for C₂₆H₃₃N₂O₂: [M+H]⁺, 405.2537; found 405.2463.

3-Isopropyl-4-phenyl-1-(4-((3-phenyl-4-propyl-1H-pyrrol-1-yl)methyl)benzyl)-1H-pyrrole (6p)



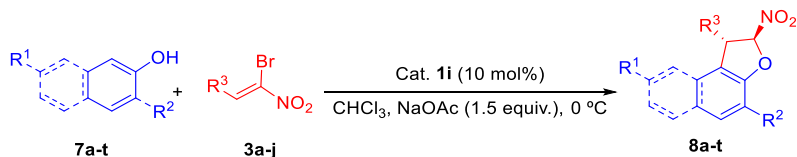
Over a vial containing the compound **6o** (0.813 mmol) in dichloromethane (2 mL), was added trifluoroacetic acid (10 equiv.) at room temperature. After total consumption of **6o** (monitored by ^1H NMR) the amine was purified by SCX ion exchange column by using a gradient solvent (MeOH to NH_3/MeOH (7 M)). The resulting amine was added directly over the freshly obtained **4g** (0.2 mmol) following the general procedure. Once achieved the total consumption of **4g**

(monitored by TLC), the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude purified by FC (15:1 hexane:AcOEt) obtaining the product **6p** as an orange oil. Yield= 36%.

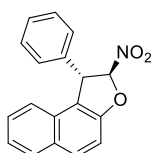
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.47 - 7.31 (m, 10H), 7.16 (s, 4H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 - 6.46 (m, 2H), 5.03 (s, 4H), 3.17 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.59 (sext, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 138.0, 137.3, 137.0, 130.5, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 125.8, 125.7, 124.8, 124.5, 123.1, 120.0, 119.9, 119.7, 117.9, 53.4, 54.0, 28.7, 25.4, 24.7, 24.0, 14.6.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2$: $[\text{M}]^+$, 472.2878; found 472.2887.

General Procedure for the synthesis of compounds 8.

Into an ordinary vial charged with corresponding naphthol **7** (0.36 mmol) was added the catalyst **1i** (10 mol%), NaOAc (0.3 mmol) and the corresponding bromonitroalkene **3** (0.2 mmol) in CHCl_3 (0.4 mL) at 0°C . Once the reaction was finished (monitored by ^1H NMR spectroscopy), the solvent of the reaction was eliminated under reduce pressure and the crude was directly charged and purified by FC (eluent indicated in each case), affording pure products.

(1S,2S)-2-Nitro-1-phenyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan (8a)

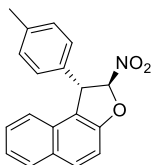
The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (25:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as white solid. **Yield**= 71%. **M.p.**= 135.5°C . $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +67.5$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.9$, Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 6H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 156.5, 138.3, 131.8, 131.2, 129.9, 129.7, 129.4, 128.8, 128.0, 127.9, 124.8, 123.3, 118.6, 112.9, 112.2, 55.7.

HRMS (FAB⁺): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: $[\text{M}]^+$, 291.0895; found 291.0897.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane:*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 6.5$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.5$ min ($ee = 98\%$).

(1S,2S)-2-Nitro-1-(*p*-tolyl)-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8b)

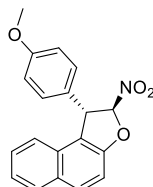
The product was obtained following the standard procedure at -10 °C and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as yellow oil. **Yield=** (85% yield). $[\alpha]^{20}_D = +78.2$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J = 0.9$, 1H), 5.17 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 156.2, 138.3, 135.0, 131.3, 130.9, 130.0, 129.6, 129.0, 127.6, 127.4, 124.5, 123.0, 118.4, 112.7, 111.8, 55.1, 21.1.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}$: $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$: 259.1117; found 259.1117.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 6.4$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.4$ min ($ee = 94\%$).

(1S,2S)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitro-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8c)

The product was obtained following the standard procedure at 1.0 mmol scale of bromonitroalkene, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as yellow oil. **Yield=** 45%. $[\alpha]^{20}_D = +58.4$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2).

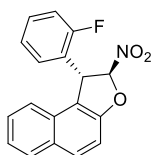
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.6$, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 156.1, 136.7, 131.2, 130.3, 129.9, 129.3, 129.0, 127.9, 124.8, 123.3, 118.8, 115.0, 113.0, 112.2, 55.6, 55.1.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₉H₁₅O₂: [M-NO₂]⁺, 275.1067; found 275.1066.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 10.1$ min, $\tau_{\text{minor}} = 7.1$ min (*ee* = 94%).

(1*R*,2*S*)-1-(2-Fluorophenyl)-2-nitro-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8e)



The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (15:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as red solid. **Yield** = 94%. **M.p.** = 86 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +103.2$ (*c* = 1.5, CH₂Cl₂).

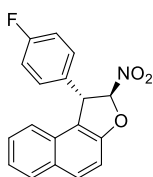
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.48 - 7.14 (m, 6H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.2 (d, *J*_{CF} = 246.5 Hz), 156.6, 131.9, 131.2, 130.6 (d, *J*_{CF} = 8.1 Hz), 129.8, 129.4, 129.3 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 128.1, 125.3 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 125.1, 124.9, 123.0, 117.8, 116.5, 116.3, 112.1 (d, *J*_{CF} = 10.1 Hz), 48.3 (d, *J*_{CF} = 3.7 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -116.8.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₈H₁₂OF: [M-NO₂]⁺, 263.0867; found 263.0866.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 6.4$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.8$ min (*ee* = 88%).

(1S,2S)-1-(4-Fluorophenyl)-2-nitro-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan (8i)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (50:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as red solid. **Yield**= 59%. **M.p.** = 127 °C. $[\alpha]^{20}_D = +6.2$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2).

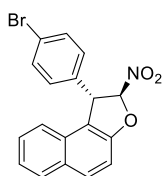
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.6 (d, $J_{\text{CF}} = 150$ Hz), 162.7, 156.2, 133.7, 133.6, 131.7, 130.2 (d, $J_{\text{CF}} = 108.75$ Hz), 129.3, 129.2, 129.1, 127.8, 124.6, 122.9, 118.0, 116.4 (d, $J_{\text{CF}} = 12.7$ Hz), 54.6.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -113.2.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{OF}$: $[\text{M}-\text{HNO}_2]^+$, 262.0794; found 262.0794.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 7.6$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.8$ min ($ee = 97\%$).

(1S,2S)-1-(4-Bromophenyl)-1,2-dihydro-2-nitronaphtho[2,1-b]furan (8h)

The product was obtained following the standard procedure scaled up to 1.0 mmol of bromonitroalkene, and the crude was charged in FC (60:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as red solid. **Yield**= 78%. **M.p.** = 91 °C. $[\alpha]^{20}_D = +6.3$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

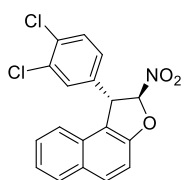
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.98 - 7.84 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.05 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 156.6, 137.2, 132.9, 132.1, 131.2, 129.8, 129.6, 129.5, 125.0, 128.2, 123.1, 122.9, 118.0, 112.4, 112.2, 55.1.

HRMS (EI^+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrO}$: $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 323.0066; found 323.0072.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 11.5$ min, $\tau_{\text{minor}} = 7.6$ min (*ee* = 92%).

(1*S*,2*S*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-2-nitro-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8j)

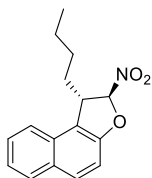


The product was obtained following the standard procedure at $-10\text{ }^\circ\text{C}$, the crude was charged in FC (60:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as pink solid. **Yield**= 59%. **M.p.** = $127\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +6.2$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.3, 161.0, 156.2, 133.7, 131.7, 131.0, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 127.8, 124.6, 122.9, 118.1, 116.3, 112.4, 111.9, 54.7.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 7.5$ min, $\tau_{\text{minor}} = 7.0$ min (*ee* = 97%).

(1S,2S)-1-Butyl-2-nitro-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8f)

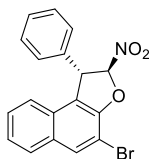
The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (55:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as orange oil. **Yield=** 52%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +6.9$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.18 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 155.1, 130.8, 130.6, 129.4, 129.2, 127.4, 124.2, 122.4, 119.4, 111.8, 110.4, 50.2, 32.7, 28.6, 22.4, 13.9.

HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$: $[\text{M}-\text{HNO}_2]^+$, 224.1201; found 224.1198.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 6.2$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.3$ min ($ee = 91\%$).

(1S,2S)-4-Bromo-2-nitro-1-phenyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8k)

The product was obtained following the standard procedure scaled up to 2.0 mmol of bromonitrostyrene, and the crude was charged in FC (12:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as yellow solid. **Yield=** 72%. **M.p.** = 130 °C. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +57.6$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2).

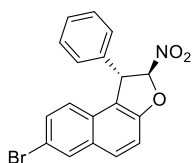
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.15 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 153.3, 137.3, 133.3, 131.9, 129.5, 128.7, 128.5, 128.2, 127.9, 127.5, 125.5, 123.1, 119.8, 111.7, 104.2, 56.3.

HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₈H₁₁BrO: [M-HNO₂]⁺, 321.9993; found 321.9993.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 13.2$ min, $\tau_{\text{minor}} = 7.1$ min (*ee* = 85%).

(1S,2S)-7-Bromo-2-nitro-1-phenyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8I)



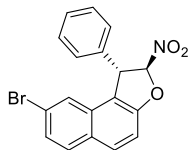
The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (8:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as red solid. **Yield**= 68%. **M.p.** = 128 °C. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +39.3$, (*c* = 0.1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 156.5, 137.6, 132.0, 131.1, 131.0, 130.6, 129.5, 128.6, 128.1, 127.5, 124.6, 118.7, 118.3, 113.0, 112.4, 55.2.

HRMS (EI⁺): calcd for C₁₈H₁₄OBr: [M + 2H-NO₂]⁺, 325.0223; found 325.0072.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an Chiralpack IC column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 0.5 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 14.3$ min, $\tau_{\text{minor}} = 12.0$ min (*ee* = 91 %).

(1S,2S)-8-Bromo-2-nitro-1-phenyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan (8m)

The product was obtained following the standard procedure scaled up to 2.0 mmol of bromonitrostyrene, and the crude was charged in FC (8:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as red solid. **Yield**= 83%. **M.p.** = 132 °C. $[\alpha]^{20}_D = +3.5$

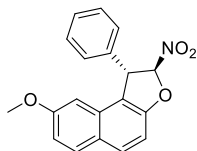
(*c* = 1.8, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.3, 137.7, 131.8, 131.1, 131.0, 129.9, 129.6, 129.0, 128.4, 127.7, 125.5, 122.6, 118.0, 112.7, 112.6, 55.4.

HRMS (EI⁺): calcd for C₁₈H₁₁BrO: [M-HNO₂]⁺, 321.9993; found 321.9987.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 11.4$ min, $\tau_{\text{minor}} = 6.5$ min (*ee* = 93%).

(1S,2S)-8-Methoxy-2-nitro-1-phenyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan (8n).

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (Hexane), affording the pure product as yellow solid. **Yield**= 68%. **M.p.** = 123 °C. $[\alpha]^{20}_D = 13.7$ (*c* = 1.9 CH₂Cl₂).

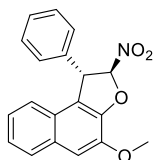
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (dd, *J* = 18.8, 8.9 Hz, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 6.94 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 155.7, 136.8, 130.0, 129.9, 129.5, 128.3, 127.4, 126.5, 125.2, 116.3, 115.9, 111.5, 108.1, 100.5, 54.3, 54.1.

HRMS (FAB⁺): calcd for C₁₉H₁₅O₂: [M-NO₂]⁺, 275.1067; found 275.1077.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 9.7$ min, $\tau_{\text{minor}} = 6.4$ min (*ee* = 93%).

(1S,2S)-4-Methoxy-2-nitro-1-phenyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furan (8o).



The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (Hexane), affording the pure product as yellow solid. **Yield**= 31%. **M.p.** = 118 °C.

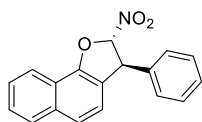
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 - 7.62 (m, 1H), 7.39 - 7.09 (m, 9H), 6.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 137.9, 132.4, 129.7, 128.8, 128.0, 127.9, 125.6, 125.5, 124.8, 123.2, 120.4, 112.8, 109.3, 56.3, 30.0.

HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₉H₁₅NO₄Na: [M+Na⁺], 344.0899; found 344.0907.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 9.9$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9.1$ min (*ee* = 60%).

(2S,3S)-2-Nitro-3-phenyl-2,3-dihydronaphtho[1,2-*b*]furan (8p)



The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (12:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as white oil. **Yield**= 50%. [α]_D²⁰ =

+3.0 (*c* = 0.5, CH₂Cl₂).

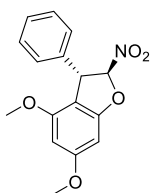
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 4H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 153.8, 138.7, 134.7, 129.3, 128.4, 128.1, 127.5, 127.0, 126.7, 123.9, 121.7, 121.4, 120.4, 119.9, 112.3, 56.5.

HRMS (EI^+): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}$: $[\text{M}-\text{HNO}_2]^+$, 244.0888; found 244.0896.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an Chiralpack IA column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; τ_{major} = 5.7 min, τ_{minor} = 7.4 min (*ee* = 98 %).

(2S,3S)-4,6-Dimethoxy-2-nitro-3-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran (8q)



The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (gradient Hexane:AcOEt, 55:1 to 20:1), affording the pure product as white solid. **Yield=** 57%.

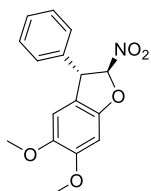
M.p. = 105 °C. **$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$** = +26.0 (c = 0.2, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 160.2, 156.9, 138.3, 129.0, 128.0, 127.2, 112.6, 105.2, 94.1, 89.0, 55.8, 55.5, 53.5.

HRMS (ESI^+): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_5$: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 302.1023; found 302.1047.

Enantiomeric excess: was determined by HPLC using an IC Chiralpack column [hexane/*i*PrOH (90:10)]; flow rate 1 mL/min; τ_{major} = 6.1 min, τ_{minor} = 6.6 min (*ee* = 66%).

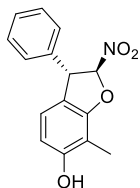
(2S,3S)-5,6-Dimethoxy-2-nitro-3-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran (8r)

The product was obtained following the standard procedure with 40 mol% of catalyst **1i**, the crude was charged in FC (3:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as white solid. **Yield**= 50%. **M.p.** = 90-95 °C. $[\alpha]^{20}_D = +40.7$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 151.1, 146.3, 139.3, 129.6, 128.7, 127.7, 116.2, 112.9, 108.4, 96.0, 57.0, 56.6, 56.3.

Enantiomeric excess: was determined by SFC using an IB Chiralpack column [CO₂/MeOH (95:5), 120 bar, 40 °C]; flow rate 3 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 3.8$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.5$ min ($ee = 97\%$).

(2S,3S)-7-Methyl-2-nitro-3-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-ol (8t)

The product was obtained following the standard procedure, and the crude was charged in FC (5:1 Hexane:AcOEt), affording the pure product as yellow oil. **Yield**= 29%. $[\alpha]^{20}_D = +7.5$ ($c = 1.4$, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158.5, 155.6, 139.7, 129.6, 128.5, 127.7, 122.7, 117.9, 112.8, 110.7, 108.5, 55.9, 8.82.

Enantiomeric excess: was determined by SFC using an IB Chiralpack column [CO₂/MeOH (95:5), 120 bar, 40 °C]; flow rate 3 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 13.5$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9.2$ min ($ee = 95\%$).

Capítulo 2

Control Dienamina-Iminio de Aldehídos α,β -Insaturados

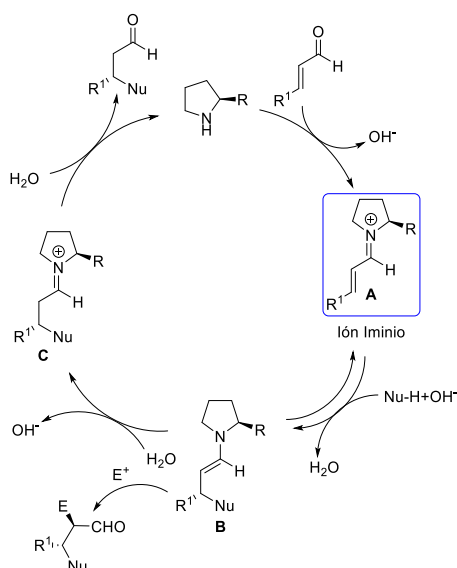
1. Introducción y objetivos

1.1. Introducción

1.1.1. Catálisis vía ión iminio

La catálisis vía iminio ha sido una herramienta sintética ampliamente utilizada en organocatálisis.⁵⁵ Ésta permite la funcionalización de aldehídos α,β -insaturados en la posición β mediante el ataque de nucleófilos de diferente naturaleza a dicha posición. Para comprender como funciona este tipo de catálisis podemos seguir el mecanismo propuesto en el Esquema 18. El aldehído α,β -insaturado y el aminocatalizador se condensan dando lugar al ión iminio **A** el cual es mucho más reactivo frente a nucleófilos que el propio aldehído. Además, debido al bloqueo estérico de una de las caras proquirales por parte del sustituyente voluminoso del catalizador, el ataque nucleófilo se produce por la cara proquiral menos impedida del intermedio imínico **A**. La enamina **B**, generada tras la reacción de **A** con el nucleófilo, desprotona una molécula de agua y, acto seguido, tras hidrólisis del imino **C**, se obtiene el producto quiral final. Una variante de este mecanismo se produce cuando existe otro electrófilo, distinto al agua, en el medio de reacción. En este caso, la enamina **B** reacciona con el electrófilo a través de un ataque nucleófilo inter- o intramolecular generando un nuevo centro estereogénico (Esquema 18).

⁵⁵ Para ver revisiones de catálisis vía iminio, véase: a) L. Klier, F. Tur, P. H. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 1080; b) A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5416; c) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica ACTA*, **2006**, *39*, 79.

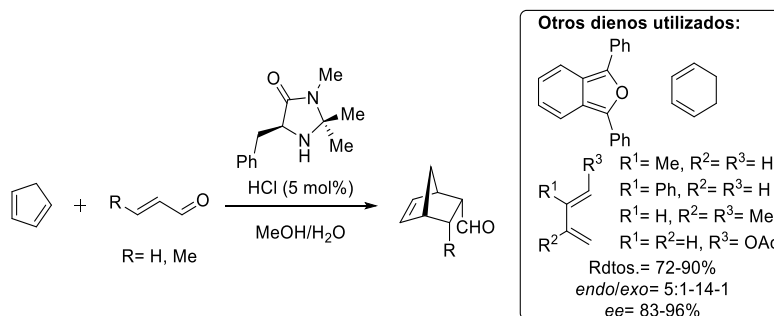


Esquema 18

Además, el intermedio de ión iminio, al ser una especie deficiente en electrones, puede actuar como un dienófilo a través de su doble enlace en las posiciones α y β , dando una reacción de cicloadición $[4+2]$ con un dieno. En el año 2000, MacMillan y colaboradores publicaron la primera reacción asimétrica de Diels-Alder con aldehídos catalizada por aminas (Esquema 19).⁵⁶ En este trabajo, se utilizó un nuevo catalizador de imidazolidinona, el cual era capaz de producir la activación de aldehídos α,β -insaturados dando así comienzo a un nuevo concepto de activación organocatalítica, la catálisis vía *ión iminio*. En este trabajo se describió la reacción de Diels-Alder con diferentes tipos de dienos (derecha, Esquema 19) y aldehídos α,β -insaturados (crotonaldehído y acroleína), mediante catálisis vía iminio. Desafortunadamente, la selectividad *exo:endo* fue moderada, aunque, se obtuvieron buenos rendimientos y enantioselectividades de buenas a

⁵⁶ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243.

excelentes (Esquema 19). A partir de este ejemplo fueron apareciendo otros trabajos relativos a la reacción de Diels-Alder mediante el empleo de otros organocatalizadores, como los derivados del prolinol.⁵⁷



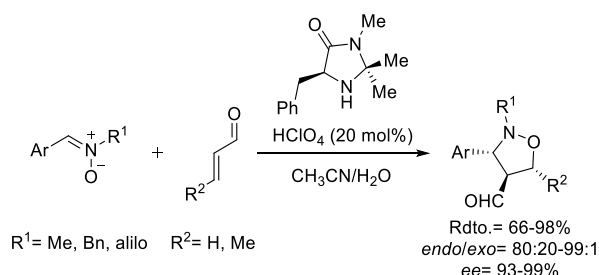
Esquema 19

Ese mismo año, el mismo grupo de investigación desarrolló la versión organocatalítica de las cicloadiciones 1,3 dipolares (Esquema 20).⁵⁸ En este primer

⁵⁷ a) H. Gotoh, Y. Hayashi, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2859; b) Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 6634; c) Y. Hayashi, B. P. Bondzic, T. Yamazaki, Y. Gupta, S. Ogasawara, T. Taniguchi, K. Monde, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 15874; d) K. Shibatomi, Y. Kawasaki, S. Iwasa, *J. Fluorine Chem.*, **2015**, 179, 77; e) D. Enders, C. Joie, K. Deckers, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 10818; f) Q. -Z. Li, J. Gu, Y. -C. Chen, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 37522; g) N. Brindani, G. Rassu, L. Dell'Amico, V. Zambrano, L. Pinna, C. Curti, A. Sartori, L. Battistini, G. Casiraghi, G. Pelosi, D. Greco, F. Zanardi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, 54, 7386; h) I. Riano, U. Uria, L. Carrillo, E. Reyes, J. L. Vicario, *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 206; i) L. You, X. -T. Liang, L. -M. Xu, Y. -F. Wang, J. -J. Zhang, Q. Su, Y. -H. Li, B. Zhang, S. -L. Yang, J. -H. Chen, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 10120; j) M. Benaglia, G. Celentano, M. Cinquini, A. Puglisi, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 149; k) S. A. Selkälä, J. Tois, P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 941; l) J. K. Park, P. Sreekanth, B. M. Kim, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 49; m) Q. Chu, W. Zhang, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9287; n) J. L. Cavill, R. L. Elliott, G. Evans, I. L. Jones, J. A. Platts, A. M. Ruda, N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 410; o) M. Lemay, W. W. Ogilvie, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4141; p) T. Kano, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2687; q) B. F. Bonini, E. Capitò, M. Comes-Franchini, M. Fochi, A. Ricci, B. Zwanenburg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 3135; r) S. Mossé, A. Alexakis, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3577; s) K. H. Kim, S. Lee, D. -W. Lee, D. -H. Ko, D. -C. Ha, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5991; t) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2458.

⁵⁸ W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9874.

ejemplo organocatalítico de cicloadición [3+2], el grupo de MacMillan utilizó una nitrona como 1,3 dipolo con una amplia variedad de grupos aromáticos. Sin embargo, como dipolarófilos solo se utilizaron el crotonaldehído y la acroleína, dando lugar al anillo final de cinco miembros correspondiente con selectividad mayoritaria para el isómero *endo*. Los resultados observados fueron bastante buenos, obteniéndose buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (93-99%), así como un alto control de la selectividad *endo/exo* (Esquema 20).



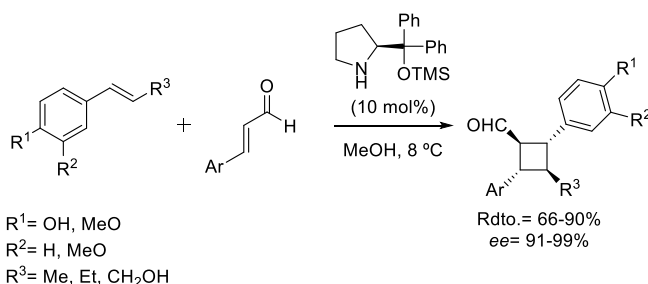
Esquema 20

Aunque los ejemplos más comunes que se pueden encontrar en la bibliografía son con las nitronas como dipolos,^{58,59} también existen otros casos en los que se han utilizado otras moléculas de distinta naturaleza para dicha función como cetiminas o iluros de azometino.⁶⁰

⁵⁹ a) S. S. Chow, M. Nevalainen, C. A. Evans, C. W. Johannes, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 277; b) S. Karlsson, H. -E. Högberg, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2782; c) R. Rios, I. Ibrahim, J. Vesely, G. -L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5701; d) J. Vesely, R. Rios, I. Ibrahim, G. -L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 2693; e) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6252.

⁶⁰ a) M. Ma, Y. Zhu, Q. Sun, X. Li, J. Su, L. Zhao, Y. Zhao, S. Qiu, W. Yan, K. Wang, R. Wang, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 8789; b) W. Li, J. Wei, Q. Jia, Z. Du, K. Zhang, J. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 6592.

La catálisis vía iminio también se ha utilizado para la síntesis de ciclobutanos a través de las cicloadiciones [2+2].⁶¹ En 2016, McNulty y colaboradores llevaron a cabo la reacción de formación de ciclobutanos asimétricos, altamente funcionalizados, a partir de alquéniflenoles y aldehídos α,β -insaturados. Los ciclobutanos finales fueron obtenidos con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 21).



Esquema 21

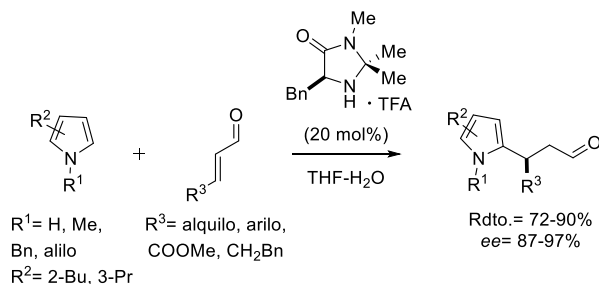
El intermedio ión iminio también es capaz de reaccionar con nucleófilos de distinta naturaleza a través de reacciones como la Friedel-Crafts⁶² o adiciones nucleófilas tipo Michael.⁶³ En el año 2001, MacMillan y colaboradores llevaron a cabo la primera reacción de adición de Friedel-Crafts catalizada vía ión iminio,^{62a} adicionando pirroles sustituidos a aldehídos α,β -insaturados, empleando el

⁶¹ a) G. -J. Duan, J. -B. Ling, W. -P. Wang, Y. -C. Luo, P. -F. Xu, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 4625; b) A. J. Nielsen, H. A. Jenkins, J. McNulty, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 9111.

⁶² a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4370; b) R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1175; c) A. I. Gerasuto, R. P. Hsung, N. Sydorenko, B. Slafer, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4248; d) D. -P. Li, Y. -C. Guo, Y. Ding, W. -J. Xiao, *Chem. Commun.*, **2006**, 799; e) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7894.

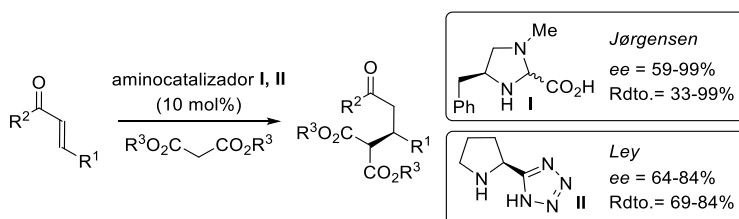
⁶³ a) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1176; b) A. Kawara, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8805; c) K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Commun.*, **2006**, 66; d) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4305.

catalizador de imidazolidinona. Los productos finales se obtuvieron con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 22).



Esquema 22

En 2003 y 2006, los grupos de Jørgensen y Ley publicaron dos trabajos que consistían en la adición de Michael de malonatos a enonas acíclicas.^{63c,64} En el caso del trabajo publicado por el grupo de investigación de Jørgensen, la reacción fue catalizada por un derivado cíclico de la fenilalanina y, en el caso de Ley, la reacción fue catalizada por una pirrolidina sustituida con un anillo de imidazol (Esquema 23). Estos dos trabajos constituyen los dos primeros ejemplos que presentaban la adición de un malonato a compuestos carbonílicos α,β-insaturados.



Esquema 23

⁶⁴ N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 661.

1.1.2. Catálisis vía dienamina

La catálisis vía dienamina (así como la trienamina) se desarrolló como una herramienta sintética que permite funcionalizar compuestos carbonílicos en posiciones alejadas de la posición activada por el catalizador (Figura 7).^{65,66} La catálisis vía dienamina permite la formación de un intermedio conjugado (medio, Figura 7) donde las posiciones α y γ son las más nucleófilas y permiten su reacción con electrófilos por una única cara, dando por tanto una reacción catalítica asimétrica.

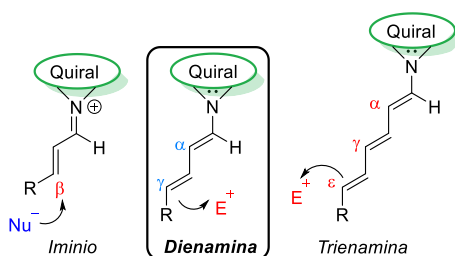


Figura 7

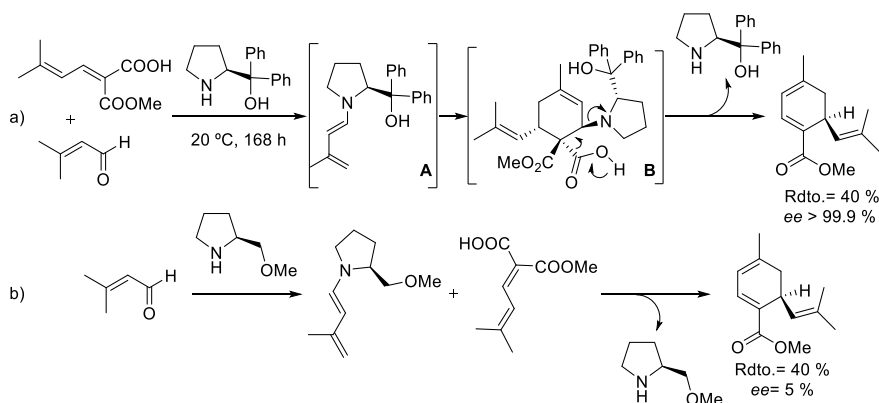
El estudio de la activación de aldehídos α,β -insaturados por vía dienamina fue realizado por primera vez por Serebryakov en 1993 (Esquema 24).⁶⁷ En este trabajo, los autores llevaron a cabo la síntesis de diferentes ciclohexadienos polisustituidos mediante la activación del orbital HOMO del sistema de dienamina. El mecanismo propuesto por los autores consiste en la formación de la dienamina quiral mediante la condensación del prolinol con el aldehído correspondiente, seguida por una reacción de

⁶⁵ Para revisiones en el campo: a) V. Marcos, J. Alemán, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 6812; b) A. Fraile, J. Alemán, *Synlett*, **2015**, 26, 1940; c) D. Ramachary, Y. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5, 865.

⁶⁶ Para revisiones en el campo: a) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 4233; b) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Synlett*, **2003**, 1910; c) S. Reboredo, A. Parra, J. Alemán, *Asymm. Catal.*, **2014**, 1, 24; d) I. Kumar, P. Ramaraju, N. Mir, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 709.

⁶⁷ A. G. Nigmatov, E. P. Serebryakov, *Russ. Chem. Bull.*, **1993**, 42, 213.

Diels-Alder con un dienófilo por la cara menos impedida, discriminada por el volumen estérico del catalizador. Tras la descarboxilación y eliminación de la amina quiral se obtiene el ciclohexadieno final, regenerándose el catalizador (arriba-derecha, Esquema 24). El mecanismo propuesto fue demostrado experimentalmente por los autores, los cuales, llevaron a cabo la condensación de un aldehído con una amina secundaria quiral, generando la dienamina, la cual, fue aislada y usada para hacerla reaccionar con un dienófilo en un proceso de dos etapas (abajo, Esquema 24).



Esquema 24

Como se puede observar en la Figura 8, la vía dienamina permite un amplio abanico de posibilidades de reacción.⁶⁸ Este tipo de catálisis permite, a través del ataque nucleófilo desde el aldehído condensado con el catalizador, la funcionalización en la posición α , cercana al catalizador, y en γ , lejana al catalizador (reactividad 1,3 y 1,5, respectivamente). Por otro lado, la forma dienamina posee la estructura de un dieno en su esqueleto, por tanto, ésta puede

⁶⁸ a) S. H. Chen, B. C. Hong, C. F. Su, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1878; b) B. C. Hong, H. C. Tseng, S. H. Chen, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2840; c) J. L. Li, T. R. Kang, S. L. Zhou, R. Li, L. Wu, Y. C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 6418; d) Ł. Albrecht, G. Dickmeiss, F. Cruz Acosta, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 2543.

participar como tal en reacciones de Diels Alder (reactividad 2,5) con una amplia variedad de dienófilos, dando lugar a ciclohexadienos de diversa naturaleza. Por último, el doble enlace entre las posiciones β y γ puede dar diversos tipos de reacciones de cicloadición (reactividad 4,5). A continuación, se detallan brevemente algunos ejemplos seleccionados de los diferentes tipos de reacción en los que se ha utilizado la activación vía dienamina.

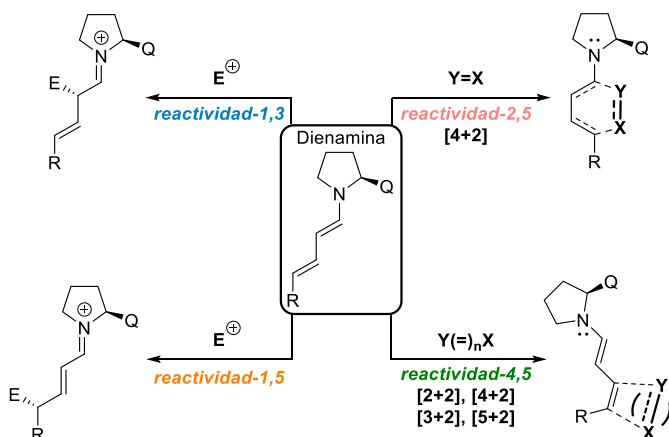
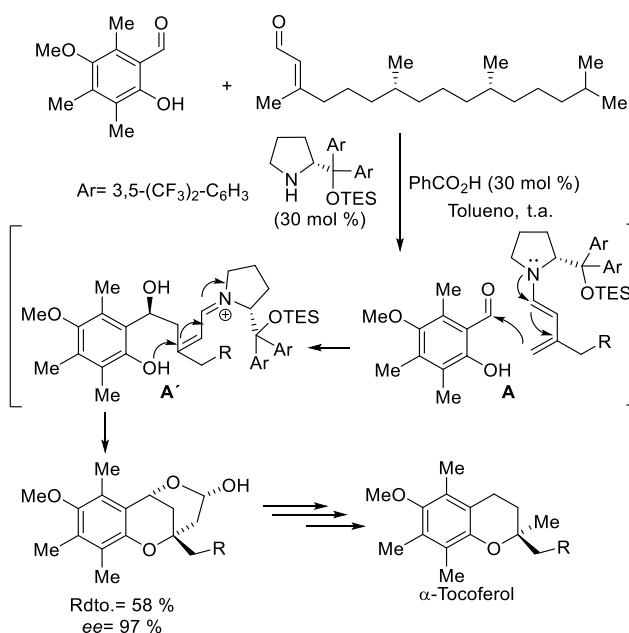


Figura 8. Diferentes vías de reacción de la dienamina.

En 2008, Woggon y colaboradores publicaron un proceso en cascada aldol/oxa-Michael mediante activación vía dienamina e iminio (**A** y **A'**, respectivamente) como proceso clave para la síntesis total del α -Tocoferol, un miembro de la familia de la vitamina E (Esquema 25).⁶⁹ El producto obtenido tras el proceso en cascada fue fácilmente transformado en el α -Tocoferol. La reacción catalizada por dienamina transcurre con una perfecta γ -regioselectividad y es un claro ejemplo del potencial de esta metodología para la síntesis de moléculas más complejas, como fármacos y productos naturales.

⁶⁹ K. Liu, A. Chouget, W. D. Woggon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 5287.

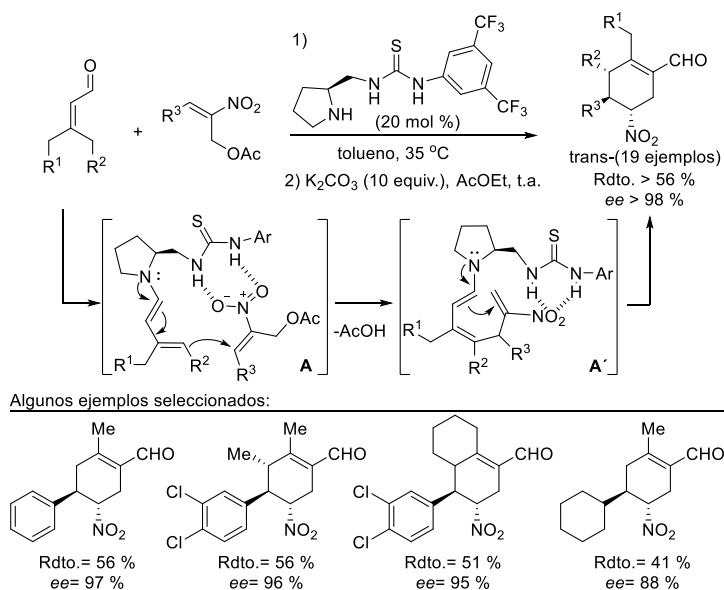


Esquema 25

En el año 2016, el grupo de Chen desarrolló la cicloadición [3+3] α,γ -regioselectiva asimétrica entre aldehídos α,β -insaturados y 2-nitroalil acetatos usando aminas secundarias bifuncionales de tiourea como catalizadores mediante un proceso en cascada dienamina-enamina (Esquema 26).⁷⁰ Este proceso en cascada transcurre a través de la generación de un intermedio de dienamina que reacciona con la nitroolefina correspondiente con completa γ -regioselectividad. En la primera etapa tiene lugar una adición de Michael, con eliminación de una molécula de ácido acético, y generando un nuevo nitroalqueno, el cual, sufre una nueva adición de Michael intramolecular selectiva desde la posición α de la nueva dienamina **A'**, formada a partir del iminio intermedio

⁷⁰ W. Xiao, X. Yin, Z. Zhou, W. Du, Y. C. Chen, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 116.

que se genera en la primera adición de Michael, para dar lugar a la estructura final de ciclohexeno. El proceso transcurre a través de una reacción de cicloadición [3+3] que da lugar a ciclohexenos con rendimientos moderados, baja diastereoselectividad, pero excelente enantioselectividad. Ambos diastereoisómeros se obtuvieron con idénticos excesos enantioméricos indicando que el control de la enantioselectividad se produce en la primera etapa de la reacción mientras que la baja diastereoselectividad es debida a la protonación en la segunda etapa. Sin embargo, tras tratamiento básico de los ciclohexenos sintetizados en la reacción [3+3], se obtuvo solamente el producto final *trans* tras la epimerización del centro que soporta al grupo nitro.

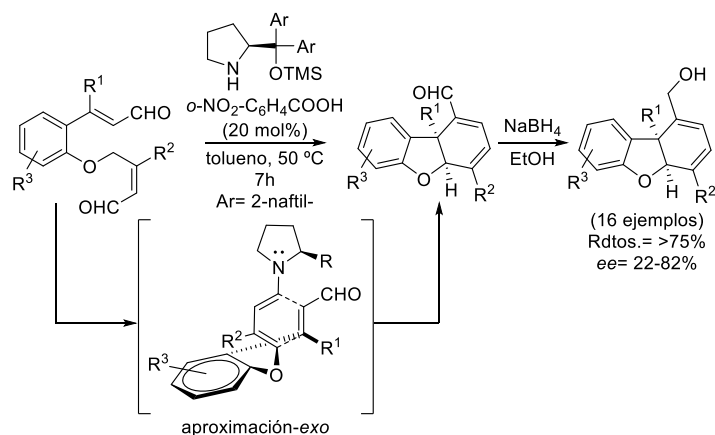


Esquema 26

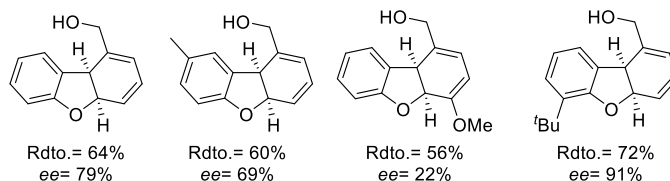
Como se ha mencionado anteriormente, las dienaminas tienen la capacidad de actuar como dienos, permitiéndoles reaccionar con una gran

variedad de dienófilos en procesos inter- e intramoleculares, dando lugar a una enorme variedad de anillos de seis miembros con múltiples centros estereogénicos controlados, entre ellos, estructuras naturales de elevada complejidad.⁷¹ Así, por ejemplo, el grupo de Yang llevó a cabo la síntesis de dihidrodibenzofuranos utilizando una cicloadición catalítica [4+2] intramolecular a través de la vía dienamina (Esquema 27).^{71g} Partiendo de derivados sustituidos del (Z)-4-(2-((E)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)but-2-enal, el cual posee en su estructura dos aldehídos α,β -insaturados, uno de ellos forma la dienamina al condensarse con el catalizador, y el otro actúa como dienófilo. La reacción de cicloadición [4+2] se produce a través de una aproximación *exo* en un proceso intramolecular. En este caso, la reacción requirió de un catalizador más voluminoso (Ar = naftilo, Esquema 27) que el normalmente utilizado para este tipo de reacciones (Ar = Ph). Los autores obtuvieron mediante este método una gran cantidad de sustratos diferentes, la mayoría de ellos con *ee* moderados (que oscilaron entre 22-80%) y solo dos ejemplos con excelente enantiocontrol (91%). Los bajos excesos enantioméricos obtenidos en la mayoría de los casos se pueden atribuir a la alta tensión en el estado de transición del proceso concertado por vía dienamina.

⁷¹ a) B. J. Bench, C. Liu, C. R. Evett, C. M. H. Watanabe, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9458; b) B. -C. Hong, H. -C. Tseng, S. -H. Chen, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2840; c) B. -C. Hong, M. -F. Wu, H. -C. Tseng, J. -H. Liao, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2217; d) R. M. de Figueiredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 1450; e) F. J. S. Duarte, A. Gil Santos, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3252; f) A. Orue, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, U. Uria, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3740; g) Z. -Y. Wang, W. -T. Wong, D. Yang, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4980; h) L. K. Ransborg, M. Overgaard, J. Hejmanowska, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, Ł. Albrecht, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4182; i) K. S. Halskov, B. S. Donslund, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 4137; j) A. Song, X. Zhang, X. Song, X. Chen, C. Yu, H. Huang, H. Li, W. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 4940; k) C. Martín-Santos, C. Jarava-Barrera, S. del Pozo, A. Parra, S. Díaz-Tendero, R. Mas-Ballesté, S. Cabrera, J. Alemán, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, 8184; l) T. K. Johansen, C. Villegas Gómez, J. R. Bak, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 16518.



Algunos ejemplos seleccionados:



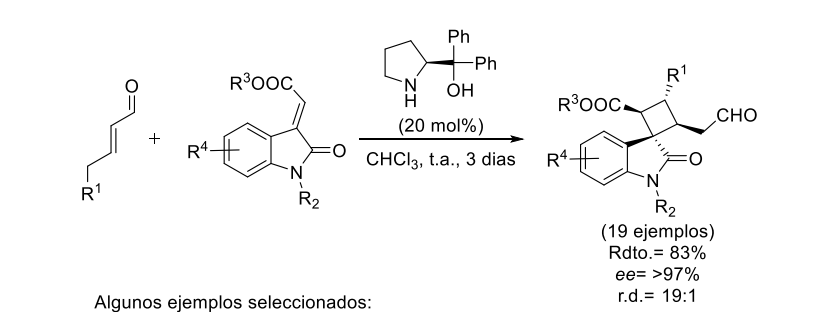
Esquema 27

Dado el carácter reactivo de las dienaminas, éstas pueden participar en otro tipo de reacciones de cicloadición, dando productos cíclicos menos comunes como anillos de cuatro miembros en reacciones $[2+2]$ ^{68d,72} y de siete en cicloadiciones $[5+2]$,⁷³ así como realizar reacciones $[4+2]$ con dienófilos ricos en electrones.⁷⁴

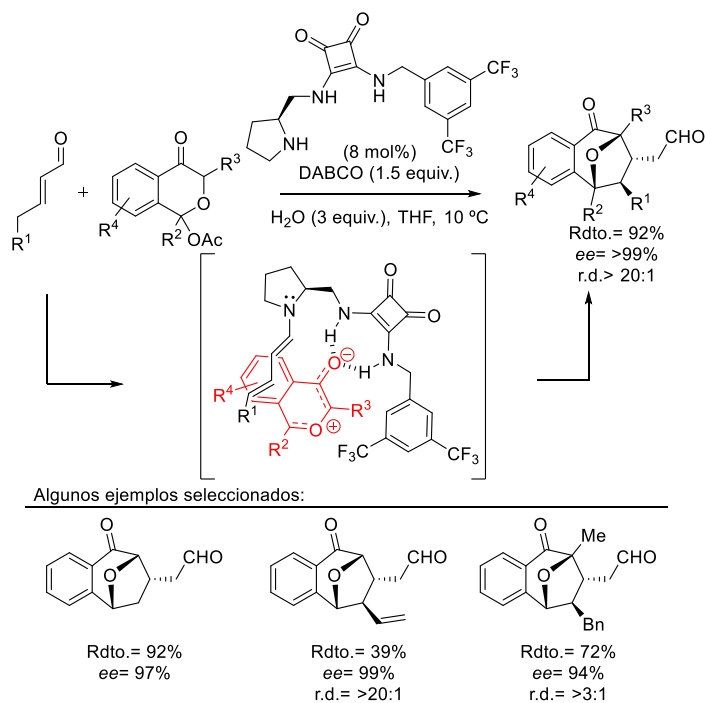
⁷² a) G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 4104; b) L. -W. Qi, Y. Yang, Y. -Y. Gui, Y. Zhang, F. Chen, F. Tian, L. Peng, L. -X. Wang, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 6436; c) K. S. Halskov, F. Kniep, V. H. Lauridsen, E. H. Iversen, B. S. Donslund, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 1685.

⁷³ A. Orue, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, 54, 3043.

⁷⁴ a) J. -L. Li, T. -R. Kang, S. -L. Zhou, R. Li, L. Wu, Y. -C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 6418; b) Ł. Albrecht, G. Dickmeiss, C. F. Weise, C. Rodríguez-Esrich, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 13109; c) C. F. Weise, V. H. Lauridsen, R. S. Rambo, E. H. Iversen, M.-L. Olsen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 3537; d) J. L. Li, S. -L. Zhou, P. -Q. Chen, L. Dong, T. -Y. Liu, Y. -C. Chen, *Chem.*

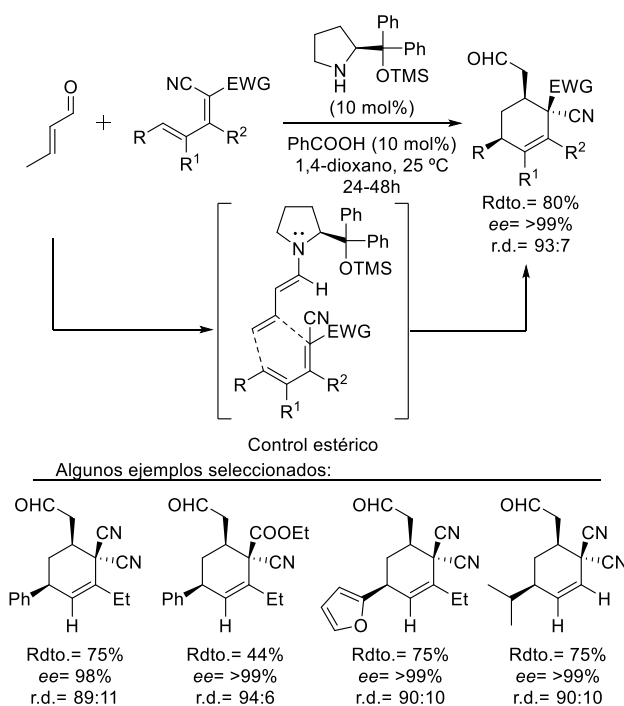


Respecto a la formación de anillos de siete miembros, el grupo de Vicario llevó a cabo la reacción de cicloadición [5+2] entre iluros de oxidopirilio y enales (Esquema 29). El iluro de oxidopirilio se forma por eliminación del grupo acetoxi de la acetoxicromanona de partida, y éste se coordina al catalizador de escuaramida mediante enlace de hidrógeno, reaccionando intermolecularmente con la dienamina formada. La reacción transcurre con rendimientos de moderados a excelentes y con buenos valores de *ee* en la mayoría de los casos. La dienamina intermedia mostró exclusivamente una reactividad 4,5 debido, probablemente, a que la coordinación del iluro de oxidopirilio al catalizador bifuncional de escuaramida por enlace de hidrógeno restringe otras posibilidades, dando lugar a un excelente regiocontrol.⁷³



Esquema 29

En 2010, el grupo de Chen llevó a cabo una nueva reacción de Diels-Alder regio y estereoselectiva catalizada por vía dienamina, pero esta vez de demanda inversa, utilizando un aldehído α,β -insaturado, que se comportó como dienófilo (Esquema 30).^{74a}



Esquema 30

Este fue el primer ejemplo en el que el doble enlace entre las posiciones 4 y 5, actúa como dienófilo en una reacción vía dienamina. Sorprendentemente, a pesar de la gran distancia entre el centro estereogénico del catalizador y el centro reactivo, la reacción transcurrió con excelentes excesos enantioméricos y buenas diastereoselectividades. Además, toleraba un amplio abanico de variaciones en el dieno, el cual, pudo ser activado por grupos nitrilo y ésteres, y

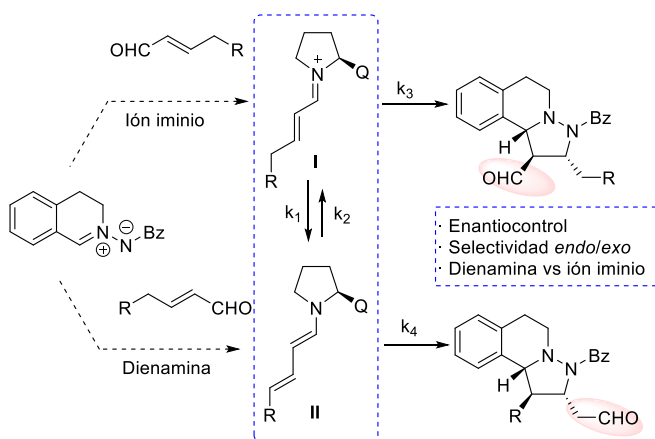
podía estar sustituido por grupos aromáticos y alquílicos en la posición δ , así como alquílicos en β y γ . Sin embargo, la reacción no aceptó ninguna variación en el aldehído, siendo necesario utilizar siempre el crotonaldehído.

1.2. Objetivos

De todo lo expuesto anteriormente, podemos concluir que, aunque en la bibliografía existe un gran número de ejemplos relativos a las reacciones de cicloadición [3+2] via iminio, no existe ningún ejemplo de este tipo de cicloadiciones via dienamina, a pesar de que si se han descrito otros tipos de reacciones de cicloadición como las [4+2] o las [2+2]. Es por ello por lo que sería muy interesante estudiar este tipo de reacciones de cicloadición via diemanina. Además, como se ha puesto de manifiesto en los antecedentes anteriormente expuestos, a partir de un aldehído α,β -insaturado se pueden obtener las especies I (ión iminio) y II (dienamina), las cuales están en equilibrio (Esquema 31) y podrán por tanto, en teoría, reaccionar tanto con nucleófilos (vía I) como con electrófilos (vía II). Es por ello, que nuestro objetivo principal será el estudio de las reacciones de cicloadición [3+2] organocatalizadas via dienamina y conseguir controlar el equilibrio ion iminio/dienamina para obtener, de forma controlada, los productos que se forman por cada vía a partir de los mismos materiales de partida (Esquema 31). Para poder llevar a cabo este objetivo se van a utilizar las iminas de *C,N*-azometino cíclicas ya que su carácter ambivalente hace posible que reaccionen tanto mediante procesos de demanda normal⁷⁵ como a través de procesos de demanda inversa.⁷⁶

⁷⁵ T. Hashimoto, Y. Maeda, M. Omote, H. Nakatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4076.

⁷⁶ T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3489.



Esquema 31

El plan de trabajo ideado para alcanzar estos objetivos es el siguiente:

- 1) Búsqueda de las condiciones idóneas de reacción para cada vía catalítica que nos permitan obtener el compuesto deseado con un control total sobre la quimioselectividad (dienamina frente a ión iminio), permitiendo la obtención a voluntad de un producto u otro, con total selectividad *endo/exo* y buen enantiocontrol.
- 2) Estudio del alcance de la reacción para ambas vías (dienamina e ión iminio) variando la sustitución en el anillo aromático del aldehído α,β -insaturado así como en el dipolo.
- 3) Derivatización y transformación de las estructuras tetrahydroisoquinolínicas obtenidas, en productos de alto interés biológico por apertura del anillo de pirazolidina.
- 4) Estudio sistemático de los diferentes factores que influyen en la quimioselectividad para así poder racionalizar los resultados obtenidos.

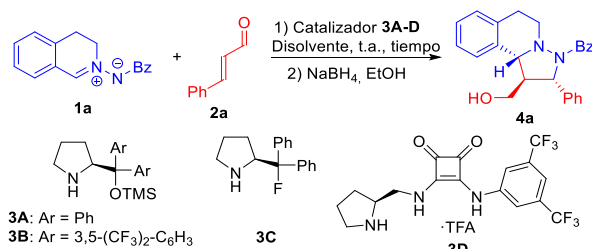
2. Resultados y discusión

2.1. Optimización y estudio del alcance de la reacción vía ión iminio

En primer lugar, y para comprobar si la reacción de cicloadición con este tipo de dipolos tenía lugar por vía organocatalítica, se comenzó el estudio con el *trans*-cinamaldehído (**2a**) y la imina de *C,N*-azometino cíclica **1a** (Tabla 8). Primero se llevó a cabo el ensayo con diferentes disolventes, siendo los disolventes clorados los que dieron conversión total y excelentes excesos enantioméricos (entradas 1 y 3, Tabla 8). Sin embargo, estos últimos fueron más bajos que con tolueno (entrada 4, Tabla 8). El uso THF dio una baja conversión después de 48 horas (entrada 5, Tabla 8). Con estos resultados se eligió el tolueno como el mejor de todos para continuar con la optimización. A continuación, se emplearon distintos catalizadores de pirrolidina, obteniéndose conversión total al producto **4a** tras 24 horas de reacción con todos ellos, y con rendimientos similares, encontrándose que el catalizador **3A** fue el que dio el mejor resultado de enantioselectividad (*ee*= 98%, entrada 4, Tabla 8). Posteriormente, se estudió la disminución de la carga catalítica de un 20 mol% a un 10, 5, 2.5 y 1 mol% (entradas 9 a 13, Tabla 8), manteniéndose en todos los casos el exceso enantiomérico en un 98% excepto con 1 mol% donde el *ee* fue ligeramente menor. El rendimiento obtenido con un 2.5 mol% disminuyó a un 70%, sin embargo, la diferencia de los valores obtenidos entre un 10 y un 5 mol% de catalizador fue mínima (ambos en torno al 80% de rendimiento), por lo que se eligió el uso de una carga catalítica del 5 mol% como la óptima (entrada 11, Tabla 8). A continuación, con el fin de mejorar el rendimiento de la reacción, se probaron las condiciones de la entrada 14, (Tabla 8), utilizándose un exceso de la imina de *C,N*-azometino cíclica **1a** (1.5 equiv.), alcanzando un 84% de rendimiento. Por tanto, las mejores condiciones encontradas para esta reacción entre el aldehído **2a** y el dipolo **1a** fueron: tolueno a temperatura ambiente usando el catalizador de Jørgensen-Hayashi **3A** (5 mol%) (entrada 14, Tabla 8). El aldehído obtenido en estas cicloadiciones es

perfectamente aislable para su uso y caracterización, sin embargo, fue reducido *in situ* al alcohol para determinar su exceso enantiomérico debido a que el aldehído no era estable en las condiciones de cromatografía a alta presión (SFC).

Tabla 8. Optimización de la reacción entre la imina de C,N-azometino **1a** y el aldehído **2a**.^a

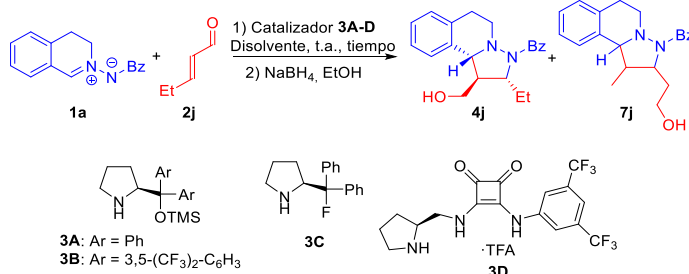


Entrada	Cat. (mol%)	Disolvente	Tiempo (h)	Conversión (%) [Rdto. (%)]	ee (%) ^c
1	(S)- 3A (20)	CH ₂ Cl ₂	24	100 (87)	94
2	----	CH ₂ Cl ₂	48	n.r. ^d	----
3	(S)- 3A (20)	CHCl ₃	24	100 (n.d.) ^e	90
4	(S)- 3A (20)	Tolueno	24	100 (89%)	98
5	(S)- 3A (20)	THF	48	24 (n.d.) ^e	96
6	(S)- 3B (20)	Tolueno	24	100 (77)	95
7	(S)- 3C (20)	Tolueno	24	100 (93)	88
8	(S)- 3D (20)	Tolueno	24	100 (87)	34
9	(S)- 3A (10)	Tolueno	24	100 (82)	98
10	(S)- 3A (5)	Tolueno	24	100 (78)	98
11	(R)- 3A (5)	Tolueno	24	100 (n.d.) ^e	-98
12	(S)- 3A (2.5)	Tolueno	24	100 (70)	98
13	(S)- 3A (1)	Tolueno	24	100 (41)	95
14 ^b	(S)- 3A (5)	Tolueno	24	100 (84)	98

^a Todas las reacciones se realizaron a escala 0.1 mmol de **1a** y 0.2 mmol de **2a** en 0.4 mL del disolvente indicado. ^b En este caso se utilizó 0.3 mmol de **1a** y 0.2 mmol de **2a**. ^c Exceso enantiomérico determinado por SFC. ^d No reacciona. ^e No determinado.

Posteriormente, estudiamos la reacción con el aldehído α,β -insaturado alquílico **2j**, que es capaz de dar el equilibrio ión iminio-dienamina (Tabla 9), y por tanto, potencialmente, daría lugar a la mezcla de productos regioisómeros. En este caso, como se ha indicado anteriormente, fue también necesario buscar las condiciones idóneas para poder obtener los mejores resultados de rendimiento, exceso enantiomérico y un compromiso óptimo entre la carga catalítica y el tiempo de reacción.

Tabla 9. Optimización de la reacción entre la imina de azometino **1a** y el aldehído **2j**.^a



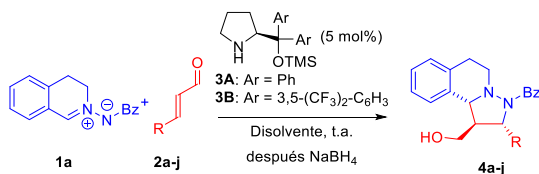
Entrada	Cat. (mol%)	Disolvente	Tiempo (h)	Conversión (%) [Rdto. (%)]	Ratio 4j/7j	ee (%) ^b
1	(S)- 3A (20)	Tolueno	24	>99 (65)	n.d. ^c	90
2	(S)- 3B (20)	Tolueno	24	>99 (68)	>98/2	89
3	(S)- 3C (20)	Tolueno	24	>99 (20)	>98/2	90
4	(S)- 3D (20)	Tolueno	8	>99 (67)	>98/2	35
5	(S)- 3A (20)	CH ₂ Cl ₂	8	>99 (76)	n.d. ^c	90
6	(S)- 3B (20)	CH ₂ Cl ₂	8	>99 (82)	>98/2	99
7	(S)- 3B (10)	CH ₂ Cl ₂	30	>99 (80)	>98/2	98
8	(S)- 3B (5)	CH ₂ Cl ₂	72	>99 (78)	>98/2	98

^a Todas las reacciones se realizaron a escala 0.2 mmol de **1a** y 0.4 mmol de **2c** en 0.4 mL del disolvente indicado. ^b Exceso enantiomérico determinado por SFC. ^c No determinado.

El empleo de diferentes catalizadores (entradas 1 a 4, Tabla 9), dio lugar a conversiones totales tras 24 horas de reacción en todos ellos, excepto para el **3D**, el cual dio conversión total tras 8 horas y un exceso enantiomérico muy bajo (entrada 4, Tabla 9). Aunque el catalizador **3C** (entrada 3, Tabla 9) dio una buena conversión, el bajo rendimiento aislado de **4j**, por la formación de varios subproductos, hizo que descartáramos dicho catalizador. Los catalizadores **3A** y **3B** (entradas 1 y 2, Tabla 9), dieron excesos enantioméricos muy similares, aunque, el **3A** daba una mezcla de ambos productos **4j** y **7j**, junto con otros subproductos. Sin embargo, el catalizador **3B** daba solo el isómero **4j** con un buen rendimiento (entrada 2, Tabla 9), por lo que fue elegido para proseguir con el proceso de optimización. El uso de diclorometano en la reacción produjo un aumento de la velocidad de reacción, habiendo finalizado en 8 horas, con un rendimiento y un exceso enantiomérico similar al del tolueno (entrada 6, Tabla 9). Con el diclorometano elegido como disolvente más óptimo, se procedió a disminuir la carga catalítica del 20 mol% al 10 y al 5 mol% (entradas 7 y 8, Tabla 9). Los valores de rendimiento y exceso enantiomérico se mantuvieron prácticamente constantes al reducir la carga catalítica, por lo que se decidió el empleo de una carga catalítica del 5 mol% (entrada 8, Tabla 9), quedando establecidas las condiciones de la entrada 8 como las óptimas para la reacción de cicloadición con aldehídos β -alquil α,β -insaturados.

A continuación, se llevó a cabo el estudio del alcance de la reacción partiendo de aldehídos α,β -insaturados con distintos anillos aromáticos y cadenas alifáticas (Tabla 10). La presencia de grupos electrón atractores o electrón dadores en el anillo aromático no afecta significativamente al rendimiento y al exceso enantiomérico de los productos obtenidos **4b** a **4f** (entradas 2 a 6, Tabla 10). Sin embargo, mientras que la presencia de un heterociclo rico en electrones (**2g**) proporcionó buenos resultados (entrada 7, Tabla 10), la utilización de una piridina (**2h**) dio lugar a una disminución de la reactividad, necesitándose 5 días para alcanzar un 80% de conversión y empleando una carga catalítica del 20 mol%

Tabla 10. Alcance de la reacción con aldehídos β -aril(heteroaril)/alquil α,β -insaturados **2** con la imina de C,N-azometino cíclica **1a**.^a



Entrada	Aldehído (R)	Cat.	Tiempo (h)	Producto (ee, %) ^b	Rdto. (%)
1	2a (Ph)	3A	24	4a (98)	84
2	2b (4-MeOC ₆ H ₄)	3A	24	4b (96)	85
3	2c (2-MeOC ₆ H ₄)	3A	48	4c (98)	88
4	2d (4-ClC ₆ H ₄)	3A	36	4d (>99)	78
5	2e (4-MeO ₂ CC ₆ H ₄)	3A	36	4e (98)	91
6	2f (4-CF ₃ C ₆ H ₄)	3A	30	4f (96)	78
7	2g (2-Furil)	3A	24	4g (98)	91
8 ^c	2h (2-Py)	3A	120	4h (96)	62 ^d
9 ^c	2h (2-Py)	3B	16	4h (98)	77
10 ^e	2i (Me)	3B	72	4i (85)	76
11 ^{c,e,f}	2i (Me)	3B	12	4i (>99)	61
12 ^e	2j (Et)	3B	72	4j (98)	78

^a Condiciones: 0.2 mmol de **2**, 0.3 mmol de **1a** y 5 mol% de catalizador **3A** en 0.4 mL de tolueno. ^b

Determinado por SFC. ^c Carga catalítica del 20 mol%. ^d Conversión 80%. ^e Condiciones: 0.4 mmol

de **2** (0.4 mL de CH₂Cl₂), 0.2 mmol de **1a** y 5 mol% de catalizador **3B**. ^f 0 °C.

(entrada 8, Tabla 10). Este resultado fue mejorado utilizando el catalizador **3B**, el cual, dio conversión total en tan solo 16h y un rendimiento y un exceso enantiomérico superior al obtenido con **3A** (entrada 9, Tabla 10). En el caso de los aldehídos β -alquil α,β -insaturados (entradas 10 a 12, Tabla 10) también fue necesario el uso del catalizador **3B**, con el que se pudieron obtener los correspondientes aductos **4i** y **4j** en tan solo 3 días de reacción con elevados

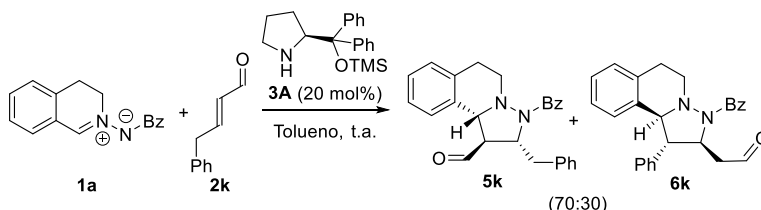
rendimientos (entradas 10 y 12, Tabla 10). El exceso enantiomérico para el aducto **4i** fue tan solo de un 85%, por lo que fue necesario aumentar la carga catalítica a un 20 mol% y bajar la temperatura a 0 °C, para obtener el producto **4i** con un exceso enantiomérico >99% y un rendimiento del 61% en solo 12h (entrada 11, Tabla 10). Cabe señalar que tanto la regioselectividad como la selectividad *endo/exo* fueron completas, dando solo el aducto *exo* con excelentes excesos enantioméricos (96- >99%, Tabla 10). La configuración absoluta de los compuestos obtenidos fue determinada por comparación de los datos espectroscópicos obtenidos y los valores de rotación específica de **4a** y **4i** con los obtenidos previamente en la bibliografía.⁷⁵

Como conclusión, se puede afirmar que los datos obtenidos en la versión organocatalítica, usando una baja carga de catalizador (5 mol%), son comparables a los obtenidos por Maruoka con complejos de Ti-BINOL.⁷⁵ Además, este método permite el uso de restos aromáticos que son incompatibles con la catálisis metálica.

2.2. Optimización de las condiciones de reacción para controlar el equilibrio iminio/dienamina y alcance de reacción de ambas vías

Una vez determinado que las iminas de *C,N*-azometino cíclicas reaccionan con los aldehídos α,β -insaturados usando catálisis vía iminio con catalizadores derivados de prolinol, nos propusimos abordar el estudio del control dienamina/iminio utilizando para ello aldehídos β -arilmetil α,β -insaturados, ya que como se ha observado en otros trabajos, estos aldehídos favorecen la formación de la dienamina.^{68d,72a} Inicialmente, usamos las condiciones de reacción de la entrada 4 de la Tabla 8, empleadas para la reacción con los aldehídos β -aril α,β -insaturados. Así, la reacción del dipolo **1a** con el aldehído **2k** en tolueno y a temperatura ambiente dio una mezcla 70:30 de los compuestos **5k** (vía iminio) y **6k** (vía dienamina) (Esquema 32), lo que sugería que ambas especies

(iminio y dienamina) coexistían en equilibrio, pudiendo reaccionar por igual bajo condiciones organocatalíticas.



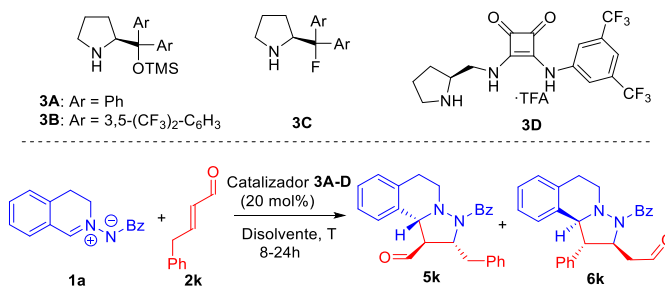
Esquema 32

A pesar de la baja quimioselectividad, procedimos a la búsqueda de los parámetros de reacción que podían controlar ambos tipos de selectividad de tal forma que pudiéramos obtener de forma totalmente selectiva el producto de una vía o de otra, y con la mayor enantioselectividad posible. Debido al gran número de ensayos realizados para controlar los dos procesos, en la Tabla 11 se han incluido los datos más relevantes (véase la Table 18 en Experimental Part donde se muestran el resto de ensayos). Primero se comenzó el estudio probando diferentes catalizadores en diclorometano con un 20 mol% de carga catalítica del correspondiente catalizador (entradas 6 a 9, Tabla 11). En todos los casos se obtuvieron mezclas de los productos **5k** y **6k** en distinta proporción. Los catalizadores **3A** y **3B** dieron los mejores resultados para cada vía, así mientras que el catalizador **3A** daba de forma mayoritaria el producto vía dienamina **6k** en una proporción 26:74 (entrada 9, Tabla 11), el catalizador **3B** dio lugar al producto de vía iminio **5k** en una relación 72:28 (entrada 6, Tabla 11). Cambios en el disolvente de la reacción no produjeron una variación significativa ni del exceso enantiomérico ni del rendimiento (véase la Table 18 en Experimental Part). Sin embargo, en el caso de utilizar tolueno (entrada 5, Tabla 11) con el catalizador **3B** se obtuvo un rendimiento más alto. Una vez determinado el catalizador óptimo y el disolvente ideal para cada vía, estudiamos la influencia de la adición de distintos aditivos para intentar mejorar la quimioselectividad. Así, la utilización de ácido

benzoico (20 mol%) en presencia del catalizador **3B** produjo un aumento de la proporción de **6k**, alcanzando una mezcla equimolecular de ambos productos (vía iminio y dienamina) (entrada 4, Tabla 11). El uso de otros ácidos (véase parte experimental, Table 18) no provocó un cambio significativo en la proporción dienamina/ión iminio. Así, el uso del ácido *orto*-fluorobenzoico aumentó de forma muy leve la proporción **5k:6k** en favor de **6k** (de 26:74 a 23:77, comparación entradas 9 y 10, Tabla 11). El aditivo con mayor influencia fue el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en las reacciones catalizadas por **3B**, dando lugar de forma exclusiva al producto **5k** con un alto exceso enantiomérico (entrada 3, Tabla 11). Con estos resultados, se realizó un breve estudio para optimizar la carga catalítica, siendo posible reducirla hasta el 10 mol% a 0 °C (entrada 1, Tabla 11). Estas últimas condiciones fueron elegidas como óptimas para el estudio del alcance de la reacción por vía iminio.

La búsqueda de las condiciones óptimas de reacción para obtener el producto de la vía dienamina con completa selectividad requirió de un análisis y entendimiento más profundo del mecanismo de la reacción. Con la moderada mejora del resultado obtenido con los aditivos ácidos (entradas 4 y 10, Tabla 11), se probó a bajar la temperatura a 0 °C, obteniendo una relación de 20:80 favorable para el producto de dienamina **6k** (entrada 11, Tabla 11). Sin embargo, la falta de reproducibilidad de estas condiciones hizo que se obtuvieran resultados dispares en la relación **5k:6k**, y nos hizo pensar que una causa posible era la cantidad de agua absorbida por el dipolo (debido a su alto carácter higroscópico) la cual podría influir en la proporción de los productos obtenidos.

Tabla 11. Ensayos más significativos de la optimización de la competencia iminio-dienamina con el dipolo **1a** y el aldehído **2k**.^a

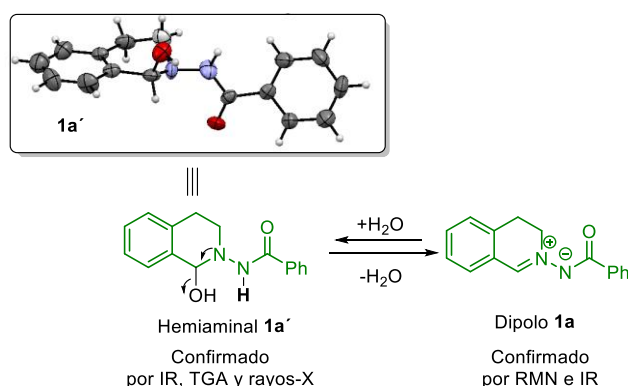


Entrada	Cat.	Disolvente	Additivo	T	5k/6k ^b	Rdto. ^c (%)	ee (%) ^d
1	(S)- 3B ^e	Tolueno	TBAB ^g	0 °C	>98 :2	70	98
2	(S)- 3B ^e	Tolueno	TBAB ^g	Rt	>98 :2	70	96
3	(S)- 3B	Tolueno	TBAB ^g	Rt	>98 :2	73	98
4	(S)- 3B	Tolueno	BzOH ^h	Rt	50:50	(n.d.) ^f	n.d. ^f /n.d. ^f
5	(S)- 3B	Tolueno	-	Rt	71:29	(96)	92/90
6	(S)- 3B	CH ₂ Cl ₂	-	Rt	72:28	(85)	92/88
7	(S)- 3D	CH ₂ Cl ₂	-	Rt	66:34	(66)	5/2
8	(S)- 3C	CH ₂ Cl ₂	-	Rt	27:73	(51)	68/51
9	(S)- 3A	CH ₂ Cl ₂	-	Rt	26:74	55	n.d. ^f /90
10	(S)- 3A	CH ₂ Cl ₂	OFBA ⁱ	Rt	23:77	58	n.d. ^f /90
11	(S)- 3A	CH ₂ Cl ₂	-	0 °C	20:80	58	n.d. ^f /90
12 ^j	(S)- 3A	CH ₂ Cl ₂	-	0 °C	2:>98	68	94

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.2 mmol de **2**, 0.1 mmol de **1a** y 20 mol% de catalizador en 0.2 mL del disolvente indicado. ^b Determinado por análisis de ¹H RMN. ^c Rendimiento del isómero mayoritario tras derivatización (ver texto) y purificación por cromatografía flash. Los rendimientos de ambos productos combinados están dados entre paréntesis. ^d Determinado por SFC tras derivatización. ^e Usando 10 mol% de catalizador **3B**. ^f No determinado. ^g 200 mol% de aditivo. ^h Ácido Benzoico (20 mol%). ⁱ Ácido *o*-fluorobenzoico (20 mol%) (de las siglas en inglés: *o*-fluorobenzoic acid).

^j Usando el dipolo hidratado **1a'**.

Esta cantidad de agua absorbida dependía además de la forma de preparación y las condiciones de almacenamiento de éste. La preparación de los dipolos **1** según el procedimiento descrito por Maruoka,⁷⁵ implicaba un proceso de secado con sulfato sódico después de su síntesis. El dipolo recientemente obtenido de esta manera (**1a**) se diferencia del producto no secado (**1a'**) (Esquema 33) en la presencia en su estructura de una molécula de agua como pudo contrastarse mediante análisis termogravimétrico⁷⁷ y por difracción de rayos-X⁷⁸ (Esquema 33), permitiéndose determinar de forma inequívoca que esta molécula se encuentra en forma de hemiaminal con la molécula de agua integrada en la estructura del dipolo **1a**.



Esquema 33

Estos hechos fueron abalados por otras técnicas como IR donde **1a'** difiere de **1a** en la presencia de la señal de absorción del grupo OH .⁷⁹ Los experimentos y los estudios realizados hasta ese momento demostraban que el dipolo estaba hidratado y este era capaz de perder una molécula de agua en disolución y, por tanto, reaccionar por ambas vías. Sin embargo, esta

⁷⁷ Para más información sobre el análisis termogravimétrico véase parte experimental: **4.3.5**

⁷⁸ Las coordenadas de la estructura de Rayos-X están depositadas en CCDC: 1004254

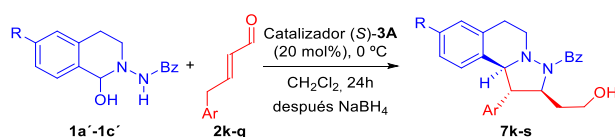
⁷⁹ Para más información sobre el análisis de IR véase parte experimental: **4.3.4**


deshidratación no es tan sencilla y tiene gran importancia en la quimioselectividad de la reacción, aumentando la proporción de **6k** cuando hay una mayor cantidad de dipolo hidratado. Por tanto, la utilización del dipolo hidratado **1a'** condujo a una quimioselectividad total al producto de dienamina utilizando las condiciones de la entrada 12 en la Tabla 11 (catalizador **3A**, DCM y 0 °C). Estas últimas condiciones fueron las elegidas para realizar el estudio del alcance de la reacción de la vía dienamina.

Una vez que encontramos las mejores condiciones para obtener independientemente y con excelente selectividad los productos de vía dienamina e iminio, comenzamos el estudio del alcance de la reacción. En primer lugar, nos centramos en la reacción de cicloadición por vía dienamina (Tabla 12) usando las condiciones de la entrada 12 en la Tabla 11. Los aldehídos obtenidos son perfectamente aislables por cromatografía flash pero para facilitar el proceso de determinación del exceso enantiomérico, todos los aductos obtenidos se redujeron "*in situ*" con NaBH₄ al alcohol **7** correspondiente, los cuales fueron purificados y utilizados también para calcular el rendimiento. Comenzamos el estudio utilizando distintos aldehídos β-arilmetil α,β-insaturados **2k-q** y los hemiaminales **1a'-c'**. En todos los casos se obtuvo el producto **7** de forma selectiva. La reacción se probó con sustituyentes atractores (entradas 6 y 7, Tabla 12) y dadores de electrones (entradas 2, 4 y 5, Tabla 12) en posición *para* del anillo aromático, sin observar alteraciones significativas ni en el exceso enantiomérico (87-92%) ni en los rendimientos (61-76%). La presencia de un sustituyente en posición *orto* disminuyó el rendimiento a un 40%, aunque el exceso enantiomérico se mantuvo en un valor similar a los obtenidos con los sustituyentes en *para* (entrada 3, Tabla 12). Los hemiaminales **1b'** (R= F) y **1c'** (R= MeO) también reaccionaron de forma quimioselectiva, dando lugar a los productos **7r** y **7s**, respectivamente, con altos excesos enantioméricos (entradas 8 y 9, Tabla 12). Cabe destacar que la presencia de un grupo dador de electrones en el dipolo (**1c'**) provocó una sensible disminución del rendimiento. Esto podría

ser debido a que la presencia de este grupo dador de electrones por efecto +M provoca una disminución de la reactividad en el centro imínico electrofílico. También se probó la reacción con los aldehídos α,β -insaturados alquílicos **2i** y **2j**, los cuales eran susceptibles de reaccionar por vía dienamina pero, desafortunadamente, los crudos de reacción analizados por ^1H RMN no mostraban ninguna señal correspondiente a los posibles alcoholes **7i** y **7j**.

Tabla 12. Alcance de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar vía dienamina entre los aldehídos **2** y los hemiaminales **1a'-c'**.^a



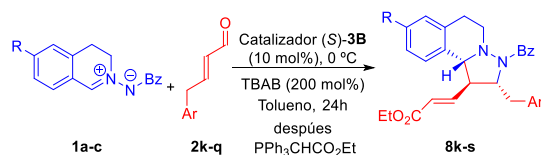
Entrada	Aldehído (Ar)	1' (R)	Producto (ee, %) ^b	Rdto. (%)
1	2k (C ₆ H ₅)	1a' (H)	7k (94)	68
2	2l (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	1a' (H)	7l (90)	75
3	2m (<i>o</i> -MeC ₆ H ₄)	1a' (H)	7m (87)	40
4	2n (<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄)	1a' (H)	7n (87)	73
5	2o ()	1a' (H)	7o (89)	76
6	2p (<i>p</i> -FC ₆ H ₄)	1a' (H)	7p (92)	63
7	2q (<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄)	1a' (H)	7q (92)	61
8	2k (C ₆ H ₅)	1b' (F)	7r (88)	69
9	2k (C ₆ H ₅)	1c' (OMe)	7s (92)	51

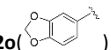
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.2 mmol de **2k-q**, 0.1 mmol de **1a'-c'** y 20 mol% de catalizador **3A** en 0.2 mL de DCM a 0 °C, después 0.4 mmol de NaBH₄ y 0.2 ml de EtOH. ^b Determinado por SFC.

Para el estudio del alcance de la reacción por vía iminio, utilizamos las condiciones de la entrada 1 mostradas en la Tabla 11 con los dipolos **1** y los aldehídos **2k-q**, obteniendo los aductos **5** con total quimioselectividad (Tabla 13). Los aldehídos obtenidos se transformaron a los alquenos **8**, los cuales son más

estables a las condiciones del SFC, mediante una reacción de tipo Wittig con $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$. La presencia de grupos dadores de electrones (entradas 2, 4 y 5, Tabla 13) y grupos atractores de electrones (entradas 6 y 7, Tabla 13) en posición *para* no produjo una variación de la enantioselectividad, siendo excelente en todos los casos (94-99%), ni del rendimiento. Igualmente, la presencia de un grupo metilo en posición *orto* no produjo una disminución en el *ee* (99%) (entrada 3, Tabla 13). El uso de dipolos sustituidos (**1b** y **1c**), también dio lugar a la obtención de los aductos **8r** y **8s** con excelentes excesos enantioméricos y con completa quimioselectividad (entradas 8 y 9, Tabla 13). Sin embargo, el rendimiento de **8s** fue inferior al igual que ocurría en la reacción vía dienamina (entrada 9, Tabla 12).

Tabla 13. Alcance de la reacción de la reacción de cicloadición 1,3 dipolar vía iminio entre los aldehídos **2** y los dipolos **1a-c**.^a



Entrada	Aldehído (Ar)	Dipolo (R)	Producto (<i>ee</i> , %) ^b	Rdto. (%)
1	2k (C ₆ H ₅)	1a (H)	8k (98)	70
2	2l (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	1a (H)	8l (94)	75
3	2m (<i>o</i> -MeC ₆ H ₄)	1a (H)	8m (99)	71
4	2n (<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄)	1a (H)	8n (98)	85
5	2o ()	1a (H)	8o (98)	78
6	2p (<i>p</i> -FC ₆ H ₄)	1a (H)	8p (99)	72
7	2q (<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄)	1a (H)	8q (96)	75
8	2k (C ₆ H ₅)	1b (F)	8r (>99)	78
9	2k (C ₆ H ₅)	1c (OMe)	8s (96)	41

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.2 mmol de **2k-q**, 0.1 mmol de **1a-c**, 0.2 mmol de TBAB y 10 mol% de catalizador **3B** en 0.2 mL de tolueno a 0 °C, después 0.24 mmol de $\text{PPh}_3\text{CHCO}_2\text{Et}$ en 0.8 ml de DCM. ^b Determinado por SFC.

2.3. Determinación de la configuración absoluta de los productos vía dienamina e iminio por difracción de rayos X

La configuración absoluta de los productos obtenidos pudo asignarse de forma inequívoca mediante difracción de rayos X de los compuestos hidroclosados **9·HCl** (1*R*, 2*R*, 10*bR*) y **10·HCl** (1*S*, 2*S*, 10*bS*) (Figura 9) obtenidos por aminación reductora de los correspondientes aldehídos.⁸⁰

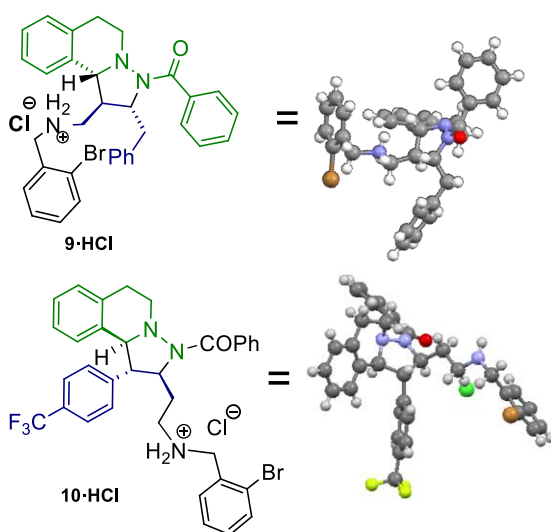


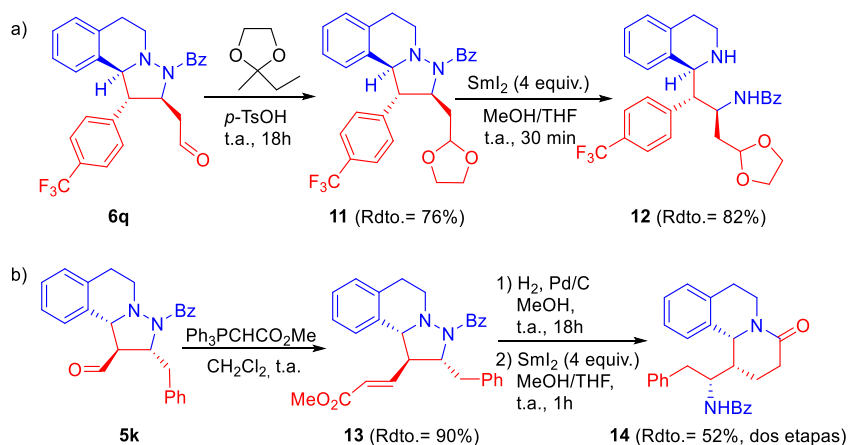
Figura 9

⁸⁰ Las coordenadas de la estructura de Rayos-X están depositadas en CCDC: **9·HCl** (1004256) **10·HCl** (1004255).

2.4. Aplicaciones sintéticas

Algunos de los compuestos obtenidos tanto por vía iminio como vía dienamina pudieron ser transformados en productos enantioméricamente enriquecidos que contienen en su estructura el esqueleto de la tetrahidroisoquinolina. Para estas transformaciones se eligió al cicloadducto **6q** como ejemplo de vía dienamina y el cicloadducto **5k** como representante de la vía iminio (Esquema 34). El paso clave para estas transformaciones es la ruptura del enlace *N-N*, que pudo ser llevada a cabo utilizando Sml_2 . Sin embargo, este reactivo no puede utilizarse directamente en presencia de los aldehídos, siendo necesaria la transformación de éstos. En el caso del aldehído **6q** (ecuación a, Esquema 34), éste fue protegido como el acetal **11** y posteriormente se realizó la ruptura con Sml_2 dando lugar al producto **12** a partir del cual pueden realizarse una gran variedad de transformaciones.⁸¹ Por otro lado, la reacción de Wittig sobre el aldehído **5k** (ecuación b, Esquema 34) dio lugar a la formación del alqueno **13** a partir del cual, y mediante la ruptura del enlace *N-N* por hidrogenación y posterior reacción de ciclación, se obtuvo la benzoquinolizidina **14** con un buen rendimiento global.

⁸¹ Para algunos ejemplos: a) B. A Granger, K. Kaneda, S. F. Martin, *ACS Comb. Sci.*, **2012**, 14, 75; b) X. - H. Liu, P. Cui, B. -A. Song, P. S. Bhadury, H. -L. Zhu, S. -F. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 16, 4075.

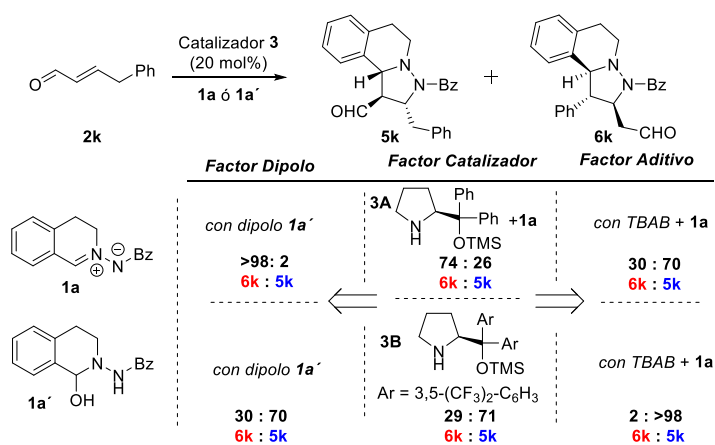


Esquema 34

2.5. Consideraciones mecanísticas: análisis de los múltiples factores que controlan la quimioselectividad de la competencia iminio-dienamina

Una vez que encontramos las condiciones idóneas para cada vía catalítica, decidimos tratar de entender que factores son los que permitían obtener de forma selectiva los compuestos de una vía u otra y cómo actuaban. De este modo, observamos que principalmente son tres los factores que controlan esta reacción: el catalizador, la naturaleza del dipolo y la presencia o no de aditivo (Esquema 35). Como puede observarse en los resultados experimentales mostrados en el Esquema 35, el uso del catalizador **3A** con el dipolo **1a** y el aldehído **2k** dio una mezcla 74:26 favorable al producto de dienamina **6k**, sin embargo, la utilización del catalizador **3B** dio lugar, como producto mayoritario, al que provenía de la vía iminio **5k** en una proporción **6k:5k** de 29:71. El uso del hemiaminal **1a'** en lugar del dipolo **1a** produjo un incremento de la proporción de **6k**, obteniéndose este compuesto de forma totalmente quimioselectiva en presencia del catalizador **3A** (lado izquierdo-arriba, Esquema 35). Por el otro lado,

el empleo de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como aditivo de la reacción, produjo una inversión favorable al producto de vía iminio **5k** con ambos catalizadores, obteniéndose exclusivamente cuando se usó el catalizador **3B** (lado derecha-abajo, Esquema 35).



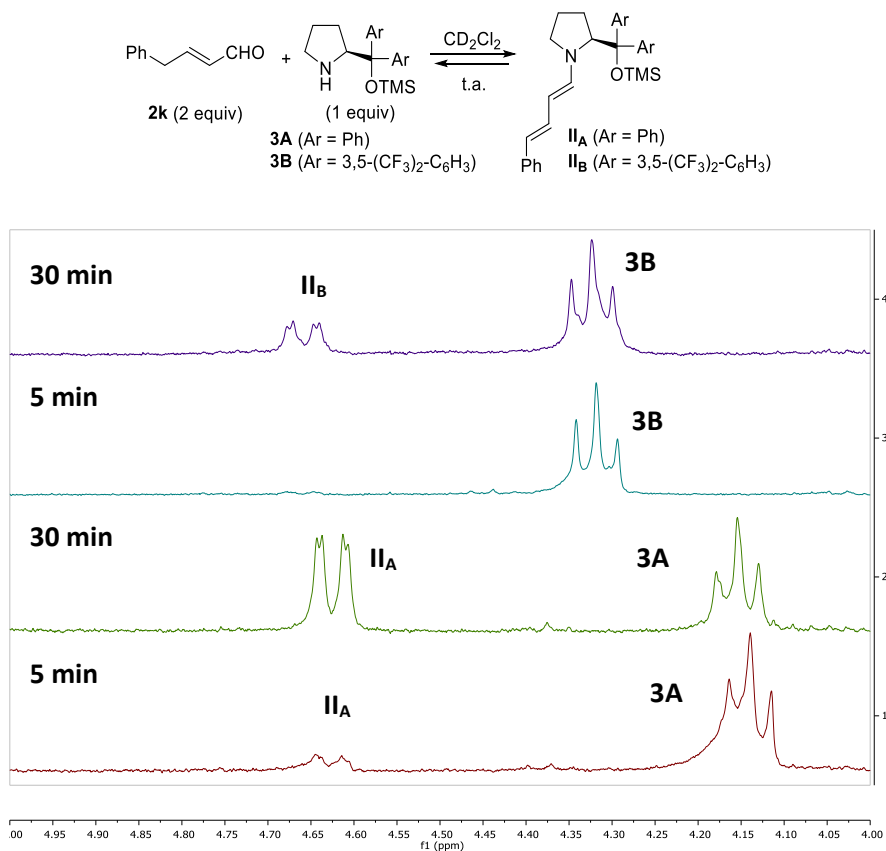
Esquema 35

Para tratar de entender todos los resultados mostrados en el Esquema 35, se van a exponer a continuación los tres factores fundamentales que controlan la quimioselectividad de esta reacción.

a) *Influencia del catalizador*: la quimioselectividad de la reacción 1,3 dipolar entre los aldehídos β-arilmetil α,β-insaturados **2** y los dipolos **1** o hemiaminales **1'** está muy influenciada por la sustitución en el catalizador como se puede ver en el Esquema 35. Para entender este hecho, deberíamos considerar el efecto que ejerce el uso de un catalizador u otro (**3A** ó **3B**) en la concentración relativa de los intermedios iminio (**I**) y dienamina (**II**) (Esquema 31). Para entender esto, llevamos a cabo una serie de experimentos en la que se analizó por ¹H RMN la concentración relativa de dienamina **II** con los dos catalizadores (Tabla 14). De acuerdo con los resultados obtenidos, el catalizador **3A** genera el intermedio **II**

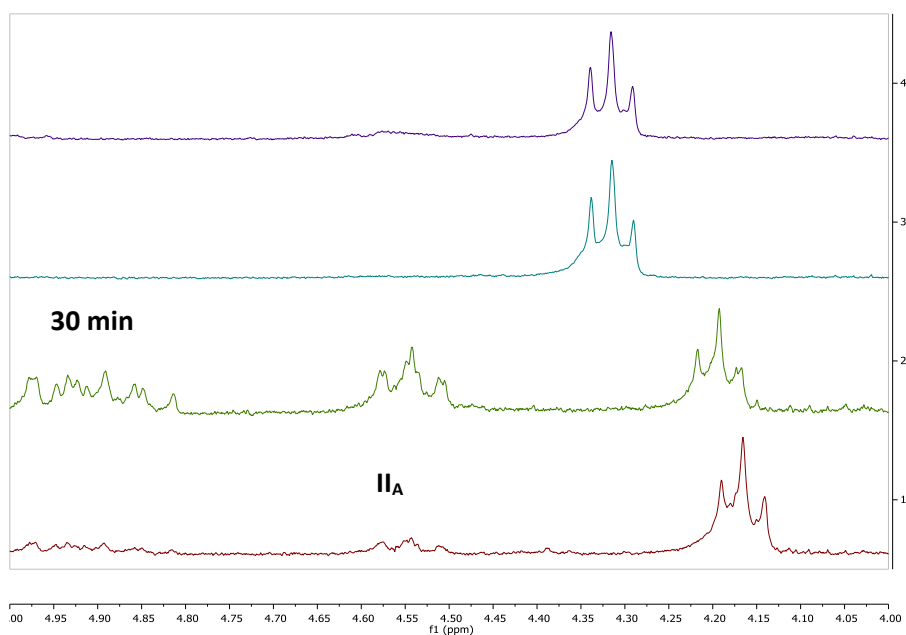
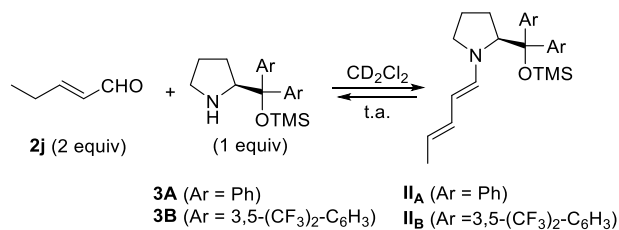
más rápido que **3B** (**IIA** ó **IIB**, respectivamente), lo que explica la mayor tendencia de **3A** a dar el producto de la vía dienamina.

Tabla 14. Estudio cinético de la formación del intermedio de dianamina II en presencia de ambos catalizadores con el aldehído β-arilmetil α,β-insaturado 2k.



Catalizador	Tiempo	3 (A o B): II (A o B)
3A	5 min	86:14
3A	30 min	51:49
3B	5 min	95:5
3B	30 min	73:27

Tabla 15. Estudio cinético de la formación del intermedio de dienamina II en presencia de ambos catalizadores con el aldehído β-alquil α,β-insaturado 2j.



Catalizador	Tiempo	3 (A o B): II (A o B)
3A	5 min	79:21
3A	30 min	52:48
3B	5 min	100:0
3B	30 min	100:0

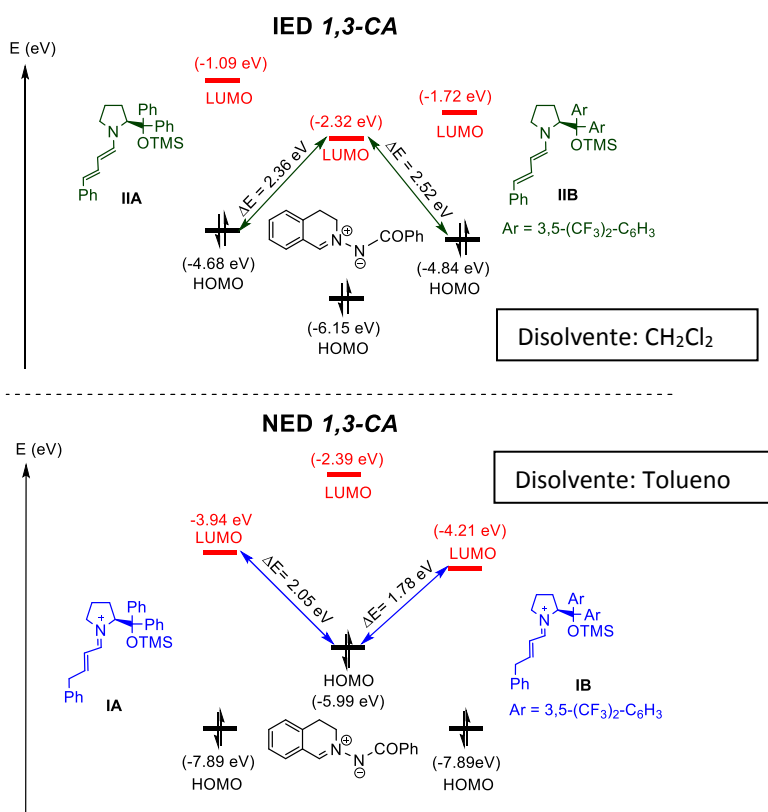
Sin embargo, al utilizar el β -alquil enal **2j** con **3B** (Tabla 15) no se observó la formación del intermedio de dienamina **IIB** lo que justificaría el por qué no se obtuvo el aducto **6j** bajo las condiciones de la entrada 12, Tabla 11. Esto puede ser explicado por el efecto -I de los sustituyentes en el anillo aromático del catalizador **3B**, los cuales, disminuyen la basicidad del nitrógeno de éste, disminuyendo su tendencia a formar **IIB**. Los intermedios imínicos **I** no pudieron ser observados por ^1H RMN debido a su alta inestabilidad, indicando que existen en una proporción mucho más baja con ambos catalizadores (Tabla 14 y Tabla 15). Por otro lado, la mayor estabilidad de las dienaminas **IIA** fue explicada mediante cálculos teóricos,⁸² los cuales pusieron de manifiesto que la dienamina **IIA** era 1.42 kcal/mol más estable que la **IIB**.

Para tratar de entender la influencia de uno u otro catalizador se realizó un estudio empleando cálculos de DFT tomando en consideración el contenido energético de los orbitales moleculares frontera del dipolo **1a**, los de los iones iminio (**IA** y **IB**) y los de las dienaminas (**IIA** y **IIB**) (Figura 10).

En este caso, se consideró la influencia de los disolventes usados en las reacciones (DCM: dienamina, Tolueno: iminio). De acuerdo con el modelo de Sustmann,⁸³ la reacción entre el dipolo **1** y la dienamina **II** debería producirse por la interacción $\text{HOMO}_{\text{dienamina}}\text{-LUMO}_{\text{dipolo}}$ (ya que la diferencia de energía $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dienamina}}$ es demasiado grande para que pueda producirse), lo que estaría de acuerdo con lo esperado, ya que la reacción de cicloadición 1,3 dipolar por dienamina debería transcurrir por un proceso de demanda inverda, IED ("Inverse Electron Demand") (arriba, Figura 10).

⁸² Para más información sobre el estudio teórico véase *Experimental Part*: **4.3.8**

⁸³ R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2717.

**Figura 10**

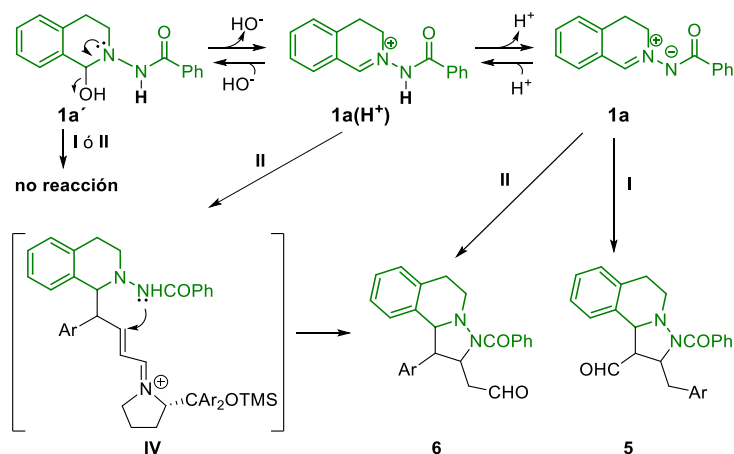
Por otro lado, las interacciones $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{iminio}}$ serían las que regirían la reacción entre el dipolo **1** y los iones de iminio **I**, confirmando que transcurren por un proceso de demanda normal, NED (“Normal Electron Demand”) (abajo, Figura 10). En el caso de la vía dienamina, como se puede ver arriba en la Figura 10, la diferencia de energía inducida por catalizador **3A** entre el HOMO de **IIA** y el LUMO del dipolo es menor que para el **3B** ($\Delta E_{\text{IIB}}(2.52) - \Delta E_{\text{IIA}}(2.36) = 0.16\text{eV}, \sim 3.7\text{ Kcal/mol}$), unido a que la cantidad de dienamina **IIA** en el medio es superior a la de **IIB** (ver Tabla 14), como se ha determinado

anteriormente, está de acuerdo con que cuando se usa el catalizador **3A** se obtenga mayoritariamente o exclusivamente el aducto **6**. Sin embargo, para la reacción vía iminio (abajo, Figura 10), la diferencia de energía inducida por el catalizador **3B** es, en este caso, menor ($\Delta E_{IA}(2.05) - \Delta E_{IB}(1.78) = 0.27\text{eV}$, ~ 6.2 Kcal/mol), lo que explica la alta eficacia de este catalizador observada experimentalmente para rendir los aductos **4** y **5**. Con estos datos, es posible afirmar que el ión iminio formado es más reactivo que la dienamina sea cual sea el catalizador, pero puede observarse que la diferencia energética para ambas vías es mayor para el catalizador **3B** ($\Delta E_{IIB}(2.52) - \Delta E_{IB}(1.78) = 0.74\text{eV}$, ~ 17.1 Kcal/mol) respecto a la calculada por **3A** ($\Delta E_{IIA}(2.36) - \Delta E_{IA}(2.05) = 0.31\text{eV}$) y que, por tanto, es más reactivo con **3B**. Por último, cabe matizar que, a pesar de ser un estudio realizado con distintos disolventes, las energías pueden restarse sin riesgo de error ya que se ha observado que la influencia del disolvente en el análisis es mínima.

Por otra parte, un hecho que resulta llamativo es que, en la bibliografía, no se encuentra ningún ejemplo de cicloadición 1,3 dipolar por vía dienamina bajo condiciones organocatalíticas en reacciones entre aldehídos β -alquil α,β -insaturados y otros dipolos, como los iluros de azometino, distintos del **1a**.^{65,84} Para entender este suceso se calcularon las energías asociadas a los orbitales frontera de estos dipolos ($E_{HOMO} = -5.0$ eV, $E_{LUMO} = -1.88$ eV) observándose que estas energías son sustancialmente más grandes que las de las iminas de *C,N*-azometino cíclicas **1**,⁸² por lo que se puede deducir que la reacción de los iluros de azometino con las especies de ión iminio (**IA** y **IB**) está mucho más favorecida que para las de dienamina (**IIA** y **IIB**), lo que explica las diferencias de comportamiento entre ambos dipolos.

⁸⁴ a) A. Fraile, D. M. Scarpino Schietroma, A. Albrecht, R. B. Davis, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 2773; b) S. Reboredo, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3307.

b) *Influencia de la estructura del dipolo*: como se ha indicado anteriormente, la forma de preparación del dipolo tiene un gran efecto en la quimioselectividad. Ninguna de las dos especies (iminio o dienamina) puede reaccionar con la forma hemiaminal **1a'**, por lo que se tratará de un precursor de la verdadera especie reactiva. Para explicar los resultados experimentales, nosotros proponemos que la conversión de **1a'** en **1a** tiene lugar en dos etapas con la formación de una especie intermedia protonada **1a(H⁺)**, la cual puede reaccionar con la dienamina. Así, el hemiaminal **1a'** se convierte en la especie protonada **1a(H⁺)** por pérdida de una molécula de OH⁻ (Esquema 36).

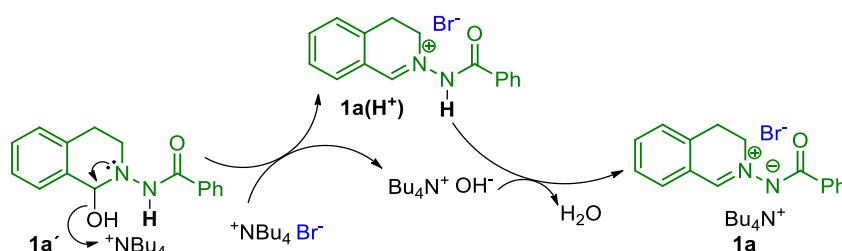


Esquema 36

El intermedio **1a(H⁺)** es capaz de reaccionar, como un electrófilo, solo con la especie de dienamina **II** dando lugar al compuesto **6** a través de un proceso en dos etapas no concertado, involucrando la formación del intermedio **IV**. En cambio, el dipolo **1a** puede reaccionar indistintamente con cualquiera de las dos especies, iminio **I** y dienamina **II**, pues sus dos centros (nucleófilo y electrófilo) no están neutralizados por ningún ión. Puede deducirse que el proceso de hidratación también transcurrirá en dos etapas, primero la protonación y después

el ataque nucleófilo del OH^- . Esto explicaría los resultados tan aleatorios obtenidos en sucesivos experimentos con el catalizador **3A** cuando el dipolo no estaba recién preparado, pues contenía cantidades aleatorias del hemiaminal **1a'**.

c) *Influencia de los aditivos*: en la bibliografía es conocida la influencia de las sales de amonio como catalizadores en adiciones de Michael a aldehídos α,β -insaturados organocatalizadas por **3A** ó **3B**.⁸⁵ En este caso, el TBAB tiene un doble papel en la reacción, uno en la deshidratación del dipolo y otro en la estabilización del intermedio ión iminio (Esquema 37).



Esquema 37

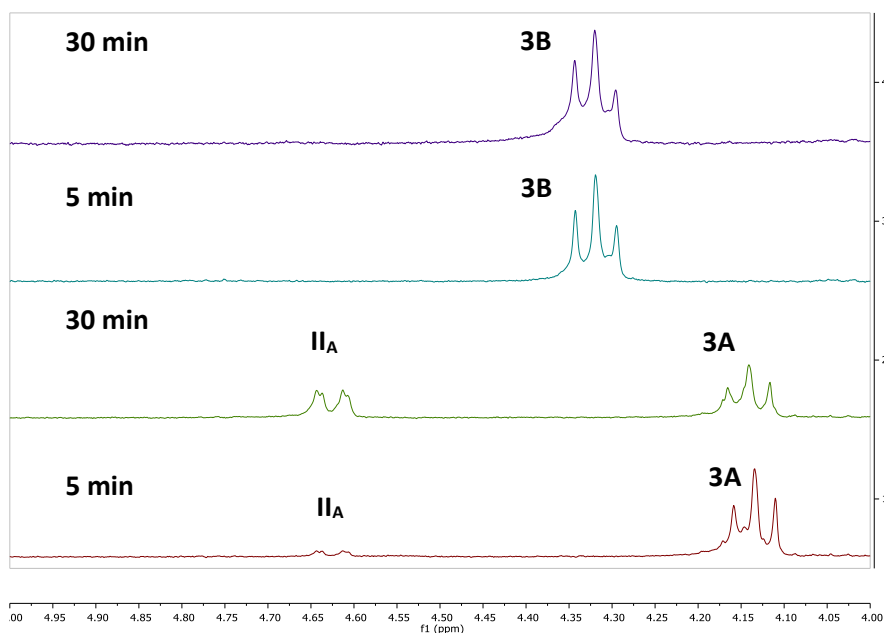
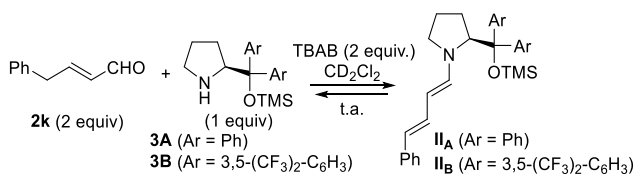
En primer lugar, es el encargado de deshidratar al hemiaminal **1a'**, asistiendo inicialmente a la eliminación del OH^- y después participando en su desprotonación, agilizando la formación del dipolo **1a**, minimizando el tiempo de existencia del **1a(H⁺)** e impidiendo la formación de los aductos **6** (Esquema 37). Además, de su papel como agente deshidratante del hemiaminal, este aditivo es el encargado de estabilizar al ión iminio **I** gracias a la presencia del ión bromuro.⁸⁶ Esto pudo ser comprobado experimentalmente mediante el seguimiento de la

⁸⁵ S. Duce, A. Mateo, I. Alonso, J. L. García Ruano, M. B. Cid, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5184.

⁸⁶ Los cálculos teóricos hechos para la especie de ión iminio **I** con el OH^- como contraión indican que esta pareja de iones colapsa a la estructura hemiaminal del dipolo. Sin embargo, los cálculos realizados para el ión Br^- como contraión pudieron optimizarse sin problemas, lo cual sugiere una mayor estabilización del ión iminio **I** por el ión Br^- .

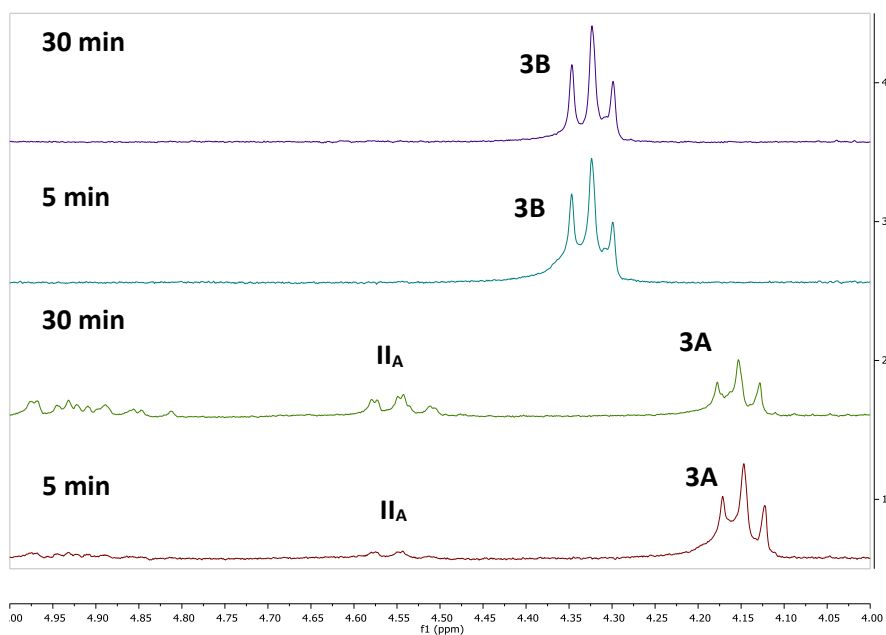
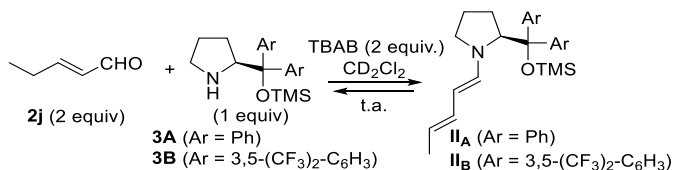
reacción por ^1H RMN entre el aldehído **2k** y los catalizadores **3A** y **3B**, observándose, en ambos casos, un descenso de la proporción del intermedio de dienamina **II**, el cual, en presencia del catalizador **3B** se volvió indetectable (Tabla 16 y Tabla 17).

Tabla 16. Estudio cinético del efecto del TBAB en la formación del intermedio de dienamina II en presencia de ambos catalizadores con el aldehído β-arilmetil α,β-insaturado 2k.



Catalizador	Tiempo	3 (A o B): II (A o B)
3A	5 min	93:7
3A	30 min	62:38
3B	5 min	100:0
3B	30 min	100:0

Tabla 17. Estudio cinético del efecto del TBAB en la formación del intermedio de dienamina II en presencia de ambos catalizadores con el aldehído β -alquil α,β -insaturado 2j.



Catalizador	Tiempo	3 (A o B): II (A o B)
3A	5 min	98:2
3A	30 min	63:37
3B	5 min	100:0
3B	30 min	100:0

d) *Enantio- y exo-selectividad*: El completo control de la selectividad *endo/exo* (solo se obtuvieron los aductos *exo*) en las reacciones de las iminas de *C,N*-azometino cíclicas **1** con especies de iminio derivadas de los enales **2** está de acuerdo con los resultados descritos por el grupo de Maruoka,⁷⁵ en los que las reacciones de estos dipolos con aldehídos α,β -insaturados en presencia de un ácido de Lewis sólo conduce a la formación de los aductos *exo*. Esto podría ser debido a que en la aproximación *endo* existe, por un lado, una repulsión estérica entre el anillo de pirrolidina del catalizador y el anillo aromático del dipolo y, por otro lado, una interacción estérica desestabilizante entre la carga positiva del ion iminio y la carga positiva deslocalizada en el enlace C=N del dipolo (derecha, Figura 11). Dichas interacciones desestabilizantes no se producen en la aproximación *exo*, por lo que ésta será la favorecida.

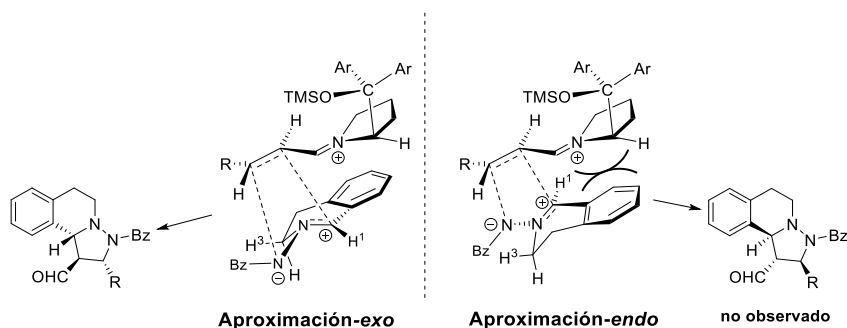


Figura 11

Por otro lado, la alta enantioselectividad obtenida (> 94%) se debe a que el gran impedimento estérico ejercido por el grupo CAr_2OTMS , en la especie intermedia ion iminio, provoca que el dipolo se aproxime por la cara opuesta a dicho grupo, haciendo que se obtenga casi exclusivamente un único enantiómero. Esto está de acuerdo con los antecedentes descritos en la bibliografía para las

reacciones de muchos nucleófilos y dipolos con estos enales que transcurren vía ion iminio y son catalizadas por derivados del prolinol como son **3A** y **3B**.⁸⁷

Respecto a la vía dienamina, las reacciones de las dienaminas **II** con el dipolo **1** tienen lugar siguiendo un proceso concertado y, tanto la enantioselectividad como la selectividad *exo* pueden explicarse mediante las aproximaciones propuestas en el Figura 12. En primer lugar, debemos asumir que la dienamina reaccionará, presumiblemente, a través de la conformación más estable (determinada por cálculos teóricos, véase parte experimental 4.3.8), la cual sitúa al grupo voluminoso CAr_2OTMS en la cara superior, provocando de esta manera que el dipolo se aproxime por la cara inferior y dando lugar a la obtención de un enantiómero mayoritariamente, al igual que ocurre con las reacciones vía ion iminio comentadas anteriormente. El menor exceso enantiomérico obtenido (comparar Tabla 11 y Tabla 13 con Tabla 12) debe ser consecuencia de la mayor distancia existente entre el grupo CAr_2OTMS y el doble enlace reactivo en las dienaminas. Por otro lado, la selectividad *exo* podría ser explicada teniendo en cuenta que en esta aproximación no existe la fuerte interacción estérica entre los protones del anillo aromático de la dienamina **II** con el protón H_3 del dipolo **1a**, la cual sí está presente en la aproximación *endo*, haciendo que el aducto *exo* sea el único obtenido (derecha, Figura 12).

⁸⁷ Para un trabajo recopilatorio general del catalizador de Jørgensen-Hayashi, véase: K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, 248.

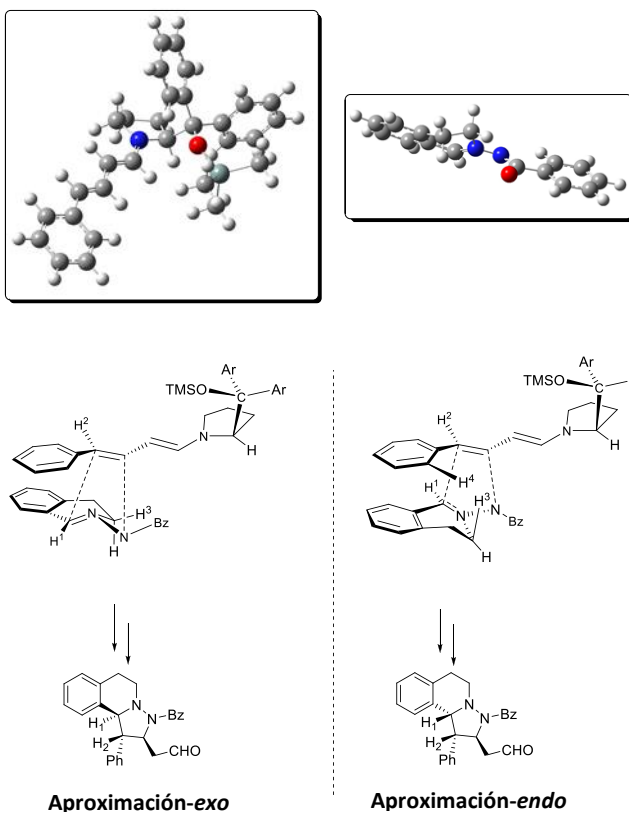


Figura 12

3. Conclusiones

Como resumen a este capítulo podemos afirmar que:

- 1) La reacción de cicloadición 1,3 dipolar de iminas de *C,N*-azometino cíclicas con aldehídos α,β -insaturados catalizada por los catalizadores de pirrolidina **3A** y **3B** transcurre con altos rendimientos y con un completo control de la estereoselectividad.
- 2) Se ha desarrollado una nueva metodología sintética que permite la síntesis quimioselectiva de diferentes productos, a partir de los mismos materiales de partida en función de las condiciones de reacción. Para ello, se ha aprovechado la posibilidad de formación de intermedios diferentes, ión iminio y dienamina, de los aldehídos β -arilmetil α,β -insaturados.
- 3) Los motivos por los que los parámetros de la reacción permiten, en conjunto, la total selectividad entre la vía iminio y la vía dienamina han sido analizados y racionalizados mediante ensayos experimentales y cálculos teóricos.
- 4) La posterior transformación de los aductos obtenidos permite la obtención de compuestos de interés ópticamente activos que presentan esqueletos de tetrahidroisoquinolina, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

4. Experimental Part

The Experimental Part has been maintained as the original one for the publication.

4.1. Materials

Catalysts and solvents are commercially available and were used without previous purification. Starting enals,^{68d} dipoles⁷⁵ and the 0.1M solution of SmI_2 ⁸⁸ were obtained following the standard procedure described in the literature.

4.2. Employed techniques

4.2.1. Nuclear Magnetic Resonance: NMR

NMR spectra were acquired on a Bruker 300 spectrometer, running at 300, 76 and 282 MHz for ^1H , ^{13}C and ^{19}F , respectively. High temperature NMR spectra were acquired on a Bruker DRX 500 spectrometer, running at 500 and 126 MHz for ^1H and ^{13}C , respectively. Chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to residual solvent signals (CDCl_3 , 7.26 ppm for ^1H NMR and 77.0 ppm for ^{13}C NMR or $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 5.91 ppm for ^1H NMR and 74.2 ppm for ^{13}C NMR). ^{13}C NMR spectra were acquired on a broadband decoupled mode.

4.2.2. High Resolution Mass Spectrometry

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) were registered in a spectrometer *VG AutoSpec (Waters)* using Fast Atom Bombardment (FAB^+) techniques, or in a spectrometer *QSTAR (ABSciex)* using electrospray (ESI^+) technique.

⁸⁸ M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3049.

4.2.3. Supercritic Fluid Chromatography (SFC)

The enantiomeric excess (*ee*) of the products was determined by SFC using mixtures of supercritical CO₂ and methanol, and Daicel Chiralpak IA, IB or ID columns as chiral stationary phases.

4.2.4. Products isolation

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using pre-coated aluminium-backed plates (Merck Kieselgel 60 F254) and visualized by ultraviolet irradiation or by phosphomolybdic acid or potassium permanganate stain. Purification of reaction products was carried out by flash chromatography (FC) using silica gel Merck-60.

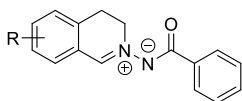
4.2.5. Specific optical rotation determination: $[\alpha]^{20}_D$

Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter at room temperature and $[\alpha]^{20}_D$ values are given in deg•cm•g⁻¹•dm⁻¹; concentration *c* is listed in g•100 mL⁻¹.

4.3. Experimental Procedure and Characterization

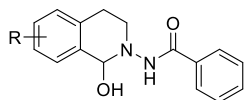
4.3.1. Starting dipoles (1a-c) and precursor (1a'-c')

Benzoyl(3,4-dihydroisoquinolin-2-ium-2-yl)amides (1a-c).



Starting *C,N*-cyclic azomethine imines **1a-c** were obtained following the standard procedure described in the literature.⁷⁵ Analytical data are according with that

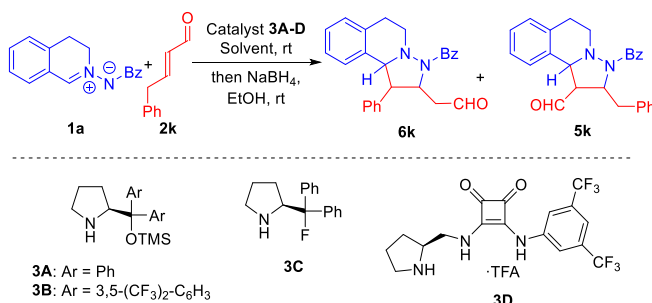
described in the literature.

***N*-(1-Hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)benzamides (**1a'-c'**).**

Starting hydroxyisoquinolines **1a'-c'** were obtained following the standard procedure⁷⁵ described in the literature for the synthesis of dipoles **1a-c** without carrying out the final drying.

4.3.2. Full screening for the reaction between azomethine imine **1a** and aldehyde **2k**.

Table 18. Screening results for the reaction between azomethine imine **1a** and aldehyde **2k**.^a



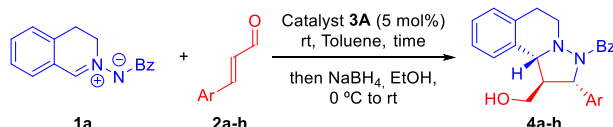
Entry	Cat (mol%)	Solvent	Additive	Time	T (°C)	Conversion (%) [Yield (%)]	Ratio (6k:5k) ^b	ee (%) ^c
1 ^d	3A (20)	CH ₂ Cl ₂	-----	24h	0	>99 (68)	>98:2	94
2	3A (20)	CH ₂ Cl ₂	-----	8h	rt	>99 (55)	74:26	90
3	3A (20) ^e	CH ₂ Cl ₂	-----	8h	rt	>99	75:25	85
4	3A (20)	CH ₂ Cl ₂ (0.1 mL)	----	8h	rt	>99	66:34	n.d. ^f
5	3A (20)	CH ₂ Cl ₂ (0.4 mL)	----	8h	rt	>99	77:23	8
6	3A (25)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99	76:24	n.d. ^f
7	3A (10)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99	55:45	n.d. ^f
8	3A (5)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99	47:53	n.d. ^f
9	3A (20)	CH ₂ Cl ₂	----	24h	0	>99	80:20	90
10	3A (5)	CH ₂ Cl ₂	----	24h	0	>99 (58)	58:42	n.d. ^f
11	3A (20)	CH ₂ Cl ₂	OFBA ^g	24h	0	>99 (58)	77:23	90

12	-----	CH ₂ Cl ₂	----	24h	rt	n.r. ^k	----	----
13	3A (20)	CHCl ₃	----	8h	rt	>99 (36)	75:25	90
14	3A (20)	Toluene	----	8h	rt	>99 (55)	70:30	75/n.d. ^f
15	3A (20)	Xilene	----	8h	rt	>99 (38)	80:20	70/n.d. ^f
16	3A (20)	THF	----	24h	rt	30	n.d. ^f	n.d. ^f
17	3A (20)	MeCN	----	8h	rt	>99	36:64	n.d. ^f
18	3B (20)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99 (85)	28:72	88/92
19	3C (20)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99 (51)	73:27	51/68
20	3D (20)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99 (66)	34:66	2/5
21	3B (20)	CH ₂ Cl ₂	----	20h	0	>99	35:65	n.d. ^f
22	3B (20)	CH ₂ Cl ₂	----	4h	35	>99	28:72	n.d. ^f
23	3B (20)	Toluene	----	8h	rt	>99 (96)	29:71	90/92
24	3B (10)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99	27:73	92/99
25	3B (5)	CH ₂ Cl ₂	----	8h	rt	>99	29:71	90/99
26	3B (20)	Toluene	BzOH ^h	8h	rt	>99	50:50	n.d. ^f
27	3B (20)	Toluene	4-DNBA ⁱ	8h	rt	>99	58:42	n.d. ^f
28	3B (20)	Toluene	OFBA ^g	8h	rt	>99	55:45	n.d. ^f
29	3B (20)	Toluene	TBAB ^j	8h	rt	>99 (73)	<2:>98	98
30	3B (10)	Toluene	TBAB ^j	12h	rt	>99 (70)	<2:>98	96
31	3B (5)	Toluene	TBAB ^j	24h	rt	>99 (68)	<2:>98	94
32	3B (10)	Toluene	TBAB ^j	24h	0	>99 (70)	<2:>98	98
33	3B (10)	CH ₂ Cl ₂	TBAB ^j	12h	rt	>99 (58)	<2:>98	90
34	3B (5)	CH ₂ Cl ₂	TBAB ^j	24h	rt	>99 (50)	<2:>98	79

^a All the reactions were performed in 0.1 mmol scale of **1a** and 0.2 mmol of **2k** in 0.2 mL of the indicated solvent. ^b Determined by ¹H NMR analysis. ^c Enantiomeric excess determined by chiral SFC. ^d **1a'** was used as dipole precursor. ^e Catalyst (**R**)-**3A** was used. ^f Not determined. ^g *o*-Fluorbenzoic acid (20 mol%). ^h Benzoic acid (20 mol%). ⁱ 4-Nitrobenzoic acid (20 mol%). ^j Tetrabutylammonium bromide (2 equiv). ^k No reaction.

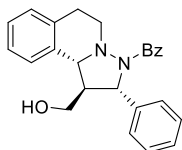
4.3.3. General methods

General procedure A for the synthesis of alcohols (4a-h).



In a screw vial was prepared a solution of aldehyde **2** (0.2 mmol) and catalyst **3A** (0.01 mmol) in toluene (0.4 mL) at rt. Then, dipole **1a** (0.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. until consumption of the aldehyde (monitored by ^1H NMR). Once complete conversion was obtained, ethanol (0.4 mL) and NaBH_4 (0.4 mmol) were added successively at 0 °C. The reaction mixture was stirred at r.t. until complete conversion was obtained (followed by thin layer chromatography). The reaction was treated with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried and concentrated in vacuum. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (solvents indicated in each case).

(1S,2S,10bR)-1-(Hydroxymethyl)-2-phenyl-1,5,6,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isoquinolin-3(2H)-yl(phenyl)methanone (4a).



The product was obtained following the general procedure A, after 24 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ from 9:1 to 7:1). **Yield**= 84%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +62.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

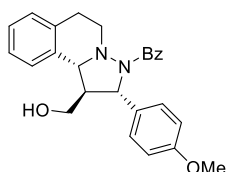
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.47 - 7.05 (m, 12H), 5.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.8$, 4.1 Hz, 1H), 3.37 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 2.95 (m, 1H), 2.83 - 2.57 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 142.0, 135.4, 134.1, 133.0, 130.2, 128.5, 128.4, 127.6, 127.4, 127.0, 126.9, 126.1, 126.0, 64.6, 62.2, 58.8, 55.8, 49.9, 29.5 (one peak overlaps).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₅H₂₅N₂O₂: m/z 385.1916 [M + H⁺], found: m/z 385.1920 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 8.133$ min, $\tau_{\text{minor}} = 13.584$ min, *ee* = 98%.

((1*S*,2*S*,10*bR*)-1-(Hydroxymethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,5,6,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4b).



The product was obtained following the general procedure A, after 24 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O 7:1).

Yield= 85%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +65.9$ (*c* = 0.1, CHCl₃).

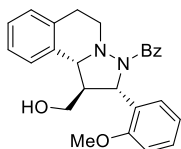
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36 - 3.13 (m, 3H), 3.03 (ddd, *J* = 17.2, 11.3, 6.0 Hz, 1H), 2.71 (dt, *J* = 16.3, 2.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 158.5, 135.4, 134.2, 134.1, 133.0, 130.1, 128.5, 128.4, 127.6, 127.39, 127.36, 126.9, 126.1, 113.9, 64.2, 62.2, 58.7, 56.0, 55.2, 49.9, 29.5.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₆H₂₇N₂O₃: m/z 415.2022 [M + H⁺], found: m/z 415.2029 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (70:30), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 6.382$ min, $\tau_{\text{minor}} = 10.182$ min, *ee* = 96%.

((1*S*,2*S*,10*bR*)-1-(Hydroxymethyl)-2-(2-methoxyphenyl)-1,5,6,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4c).



The product was obtained following the general procedure A, after 48 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O 7:1). **Yield= 88%.** $[\alpha]^{20}_D = +25.3$ (*c* = 0.45, CHCl₃).

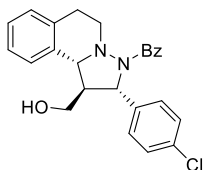
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.08 (m, 5H), 6.99 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.15 (brd, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48 - 3.30 (m, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 2.79 (dt, *J* = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 2H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 156.2, 135.7, 133.8, 133.3, 130.1, 129.9, 128.4, 128.4, 128.2, 127.6, 127.5, 127.0, 126.2, 126.0, 121.4, 111.2, 62.5, 59.8, 58.8, 55.9, 49.9, 29.6 (one peak overlaps).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₆H₂₇N₂O₃: *m/z* 415.2022 [*M* + *H*⁺], found: *m/z* 415.2009 [*M* + *H*⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. *τ*_{major} = 8.792 min, *τ*_{minor} = 12.729 min, *ee* = 98%.

((1*S*,2*S*,10*bR*)-2-(4-Chlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-1,5,6,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4d).



The product was obtained following the general procedure A, after 36 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1). **Yield= 78%.** $[\alpha]^{20}_D = +74.0$ (*c* = 0.1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 5H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.48

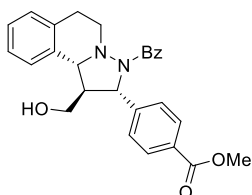
(d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.55 (brs, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 140.7, 134.9, 133.9, 132.9, 132.7, 130.5, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.35, 127.3, 127.1, 126.2, 64.0, 62.2, 58.6, 56.0, 49.9, 29.5.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2$: m/z 419.1536 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 419.1526 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO_2/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 7.990$ min, $\tau_{\text{minor}} = 10.647$ min, ee >99%.

Methyl 4-((1*S*,2*S*,10*bR*)-3-benzoyl-1-(hydroxymethyl)-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-2-yl)benzoate (4e).



The product was obtained following the general procedure A, after 36 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:1). **Yield**= 91%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.9$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

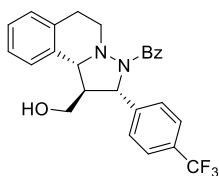
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (app d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 5H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.17 (brd, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 3.19 - 2.95 (m, 2H), 2.71 (app d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.54 (app t, $J = 9.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 166.8, 147.4, 134.8, 133.9, 132.8, 130.5, 129.7, 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.4, 127.0, 126.1, 125.7, 64.1, 62.2, 58.3, 56.0, 52.0, 49.9, 29.4.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 443.1971 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 443.1964 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 16.123$ min, $\tau_{\text{minor}} = 22.829$ min, *ee* = 98%.

((1*S*,2*S*,10*bR*)-1-(Hydroxymethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5,6,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4f).



The product was obtained following the general procedure A, after 30 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O 7:1). **Yield**= 78%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46.5$ (*c* = 0.43, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 7H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.16 (brd, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.81 (brs, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H).

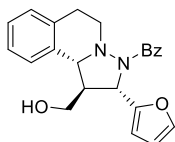
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 146.3 (q, *J*_{C-F} = 1.6 Hz), 134.7, 133.8, 132.8, 130.6, 129.2 (q, *J*_{C-F} = 32.4 Hz), 128.7, 128.5, 127.8, 127.3, 127.1, 126.2, 126.1, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 124.10 (q, *J*_{C-F} = 271.9 Hz), 64.2, 62.2, 58.4, 56.0, 50.0, 29.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.5 (s).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₆H₂₄N₂O₂F₃: *m/z* 453.1790 [M + H⁺], found: *m/z* 453.1791 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 3.380$ min, $\tau_{\text{minor}} = 4.318$ min, *ee* = 96%.

((1*S*,2*S*,10*bR*)-2-(Furan-2-yl)-1-(hydroxymethyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4g).



The product was obtained following the general procedure A, after 24 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O 7:1). **Yield=** 91%. **[α]²⁰_D** = +10.7 (*c* = 0.41, CHCl₃).

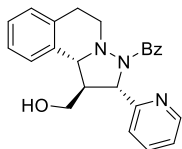
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.08 (m, 4H), 6.38 (brs, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.11 (brd, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (dt, *J* = 16.1, 2.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 153.3, 141.8, 135.1, 134.1, 133.0, 130.2, 128.52, 128.48, 127.5, 127.3, 127.0, 126.1, 110.6, 108.0, 61.8, 58.5, 58.4, 52.8, 49.0, 29.4.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₃H₂₃N₂O₃: *m/z* 375.1709 [M + H⁺], found: *m/z* 375.1705 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. *τ*_{major} = 6.208 min, *τ*_{minor} = 9.345 min, *ee* = 98%.

((1*S*,2*S*,10*bR*)-1-(Hydroxymethyl)-2-(pyridin-2-yl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4h).



The product was obtained following the general procedure A, after 5 days, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (gradient CH₂Cl₂/Et₂O from 7:1 to 7:3). **Yield=** 62% (conversion 80%). **Enantiomeric excess:**

determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. *τ*_{major} = 25.348 min, *τ*_{minor} = 28.681 min, *ee* = 96%. **[α]²⁰_D** = +5.5 (*c* = 0.4, CHCl₃).

The product was also obtained following the general procedure C (see later), after 16 h and using **3B** (20 mol%) as catalyst, with a yield of 77%. *ee* = 98%.

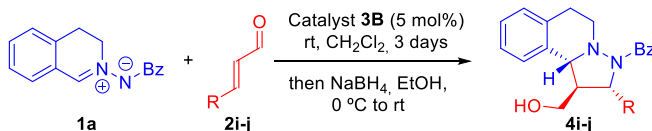
$[\alpha]^{20}_D = +5.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.74 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.38 (brs, 1H), 5.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.15 - 2.93 (m, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 160.1, 148.1, 137.5, 134.7, 133.6, 132.5, 130.7, 128.7, 128.5, 127.7, 127.3, 126.2, 122.1, 120.3, 68.2, 64.9, 63.3, 54.4, 49.6, 29.3 (one peak overlaps).

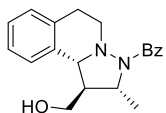
HRMS (ESI⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: m/z 386.1863 $[\text{M} + \text{H}^+]$, found: m/z 386.1872 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

General procedure B for the synthesis of alcohols (4i-j).



In a screw vial was prepared a solution of aldehyde **2** (0.4 mmol) and catalyst **3B** (0.01 mmol) in dichloromethane (0.4 mL) at rt. Then, dipole **1a** (0.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. for 3 days. Then, ethanol (0.4 mL) and NaBH_4 (0.4 mmol) were added successively at 0 °C. The reaction mixture was stirred at r.t. until complete conversion was obtained (followed by thin layer chromatography). The reaction was treated with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried and concentrated in vacuum. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (solvents indicated in each case).

((1*R*,2*R*,10*bR*)-1-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1- α]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4i).



The product was obtained following the general procedure B, after 72 h, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 1:1). **Yield**= 76%. $[\alpha]^{20}_D = +3.29$ ($c = 0.79$, CHCl_3).

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak ID column [CO_2/MeOH (85:15), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 5.718$ min, $\tau_{\text{minor}} = 7.721$ min, $ee = 85\%$.

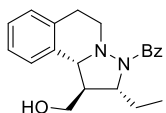
The product was also obtained in 61% yield and >99% ee using 20 mol% of **3B** after 12 h at 0 °C. $[\alpha]^{20}_D = +9.0$ ($c = 1.43$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 4.54 (dq, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.12 (app d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 2H), 2.95 (ddd, $J = 17.4, 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.41 (dtd, $J = 10.7, 5.1, 2.4$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 135.4, 134.6, 132.9, 130.0, 128.5, 128.4, 127.5, 127.4, 126.9, 126.1, 61.8, 59.2, 58.1, 55.0, 49.8, 29.5, 22.3.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: m/z 323.1760 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 323.1757 [$\text{M} + \text{H}^+$].

((1*R*,2*R*,10*bR*)-2-Ethyl-1-(hydroxymethyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1- α]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (4j).



The product was obtained following the general procedure B, after 3 days, as a white amorphous solid after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 3:2). **Yield**= 78%. $[\alpha]^{20}_D = -12.0$ ($c = 0.86$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.48 (td, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.15

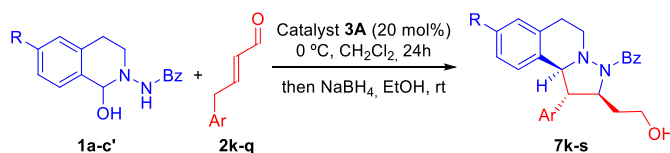
- 3.96 (m, 2H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 2.95 (ddd, $J = 17.1, 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J = 16.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (dq, $J = 14.2, 7.4$ Hz, 1H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 135.8, 134.8, 133.0, 129.9, 128.4, 128.2, 127.5, 127.3, 126.8, 126.1, 62.5, 62.0, 60.2, 53.2, 49.5, 29.7, 29.6, 11.0.

HRMS (FAB^+) exact mass calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: m/z 337.1916 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 337.1909 [$\text{M} + \text{H}^+$].

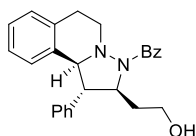
Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak ID column [CO_2/MeOH (85:15), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 6.686$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9.361$ min, $ee = 98\%$.

General procedure C for the synthesis of alcohols 7k-s and aldehyde 6q.



In a screw vial was prepared a solution of aldehyde **2** (0.2 mmol) and catalyst **3A** (0.02 mmol) in dichloromethane (0.2 mL). The solution was cooled at 0 °C and dipole **1** (0.1 mmol) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 24 h. Then, ethanol (0.2 mL) and NaBH_4 (0.4 mmol) were added successively at 0 °C. The evolution of the reaction was followed by thin layer chromatography (TLC). When the reaction was complete, the mixture was treated with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried and concentrated in vacuum. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (solvents indicated in each case).

((1*S*,2*S*,10*bS*)-2-(2-Hydroxyethyl)-1-phenyl-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*α*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7k).



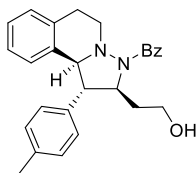
The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). **Yield=** 68%. **[α]²⁰_D** = -66.1 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 6H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (ddd, *J* = 11.3, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 2H), 3.48 (dd, *J* = 10.7, 8.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 16.2, 2.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 1H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 138.7, 135.1, 133.8, 132.6, 130.4, 129.1, 128.6, 128.3, 128.3, 127.7, 127.6, 127.1, 126.7, 125.8, 69.8, 66.0, 60.2, 59.5, 49.5, 40.8, 29.7.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₆H₂₇N₂O₂: *m/z* 399.2073 [M + H⁺], found: *m/z* 399.2076 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO₂/MeOH (90:10), 100 bar, 60 °C], 3.0 mL/min. τ_{major} = 11.874 min, τ_{minor} = 14.004 min, *ee* = 94%.

((1*S*,2*S*,10*bS*)-2-(2-Hydroxyethyl)-1-(*p*-tolyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*α*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7l).



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). **Yield=** 75%. **[α]²⁰_D** = -88.8 (*c* = 1.0, CHCl₃).

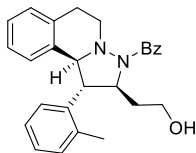
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.24 - 7.06 (m, 6H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (ddd, J = 11.3, 7.9, 3.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 3.50 - 3.27 (m, 3H), 3.03 (ddd, J = 17.1, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.76 (app d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 137.3, 135.5, 135.2, 133.9, 132.6, 130.4, 129.8, 128.5, 128.3, 127.6, 127.0, 126.7, 125.7, 69.6, 66.0, 59.8, 59.5, 49.5, 40.8, 29.7, 21.1.

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: m/z 413.2229 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 413.2225 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. τ_{major} = 11.527 min, τ_{minor} = 13.475 min, ee = 90%.

((1*S*,2*S*,10*bS*)-2-(2-Hydroxyethyl)-1-(*o*-tolyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1- α]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7*m*).



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5). **Yield** = 40%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +34.9 (c = 1.0, CHCl_3).

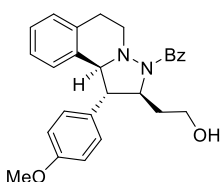
^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 363K) δ 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 4H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.83 (td, J = 7.1, 6.6, 1.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.75 (ddd, J = 9.9, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 3H), 3.37 (ddd, J = 12.2, 10.5, 3.3 Hz, 1H), 3.28 (ddd, J = 10.4, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (ddd, J = 17.1, 12.3, 5.3 Hz, 1H), 2.72 (dt, J = 16.1, 2.8 Hz, 1H), 2.15 (ddt, J = 14.0, 9.3, 4.5 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (ddt, J = 13.9, 9.9, 3.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 393K) δ 172.4, 137.4, 137.3, 136.0, 134.2, 132.8, 131.1, 130.3, 128.5, 128.4, 127.8, 127.4, 127.3, 126.3, 126.1, 70.5, 66.4, 60.1, 55.4, 50.0, 41.6, 30.0, 19.8 (two peaks overlaps).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: m/z 413.2229 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 413.2232 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 9.040$ min, $\tau_{\text{minor}} = 10.819$ min, $ee = 87\%$.

(1*S*,2*S*,10*bS*)-2-(2-Hydroxyethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7n).



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5). **Yield**= 73%. $[\alpha]_D^{20} = -106.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

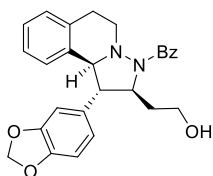
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.19 (app d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J = 11.2, 8.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.26 (m, 3H), 3.02 (ddd, $J = 17.2, 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.76 (app d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 159.1, 135.2, 133.8, 132.6, 130.5, 130.4, 129.6, 128.3, 127.6, 127.0, 126.7, 125.7, 114.5, 69.6, 65.9, 59.5, 59.3, 55.3, 49.5, 40.7, 29.7 (one peak overlaps).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 429.2178 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 429.2167 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (75:25), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 10.594$ min, $\tau_{\text{minor}} = 13.857$ min, *ee* = 87%.

((1*S*,2*S*,10*bS*)-1-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7o).**



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). **Yield**= 76%. **[α]²⁰_D** = +133.2 (*c* = 1.0, CHCl₃).

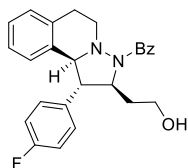
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.70 (ddd, *J* = 11.2, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 3H), 3.02 (ddd, *J* = 17.1, 11.6, 5.7 Hz, 1H), 2.75 (dt, *J* = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 148.4, 147.1, 135.1, 133.7, 132.6, 132.4, 130.4, 128.32, 128.27, 127.6, 127.1, 126.7, 125.8, 122.3, 108.6, 108.1, 101.2, 69.5, 65.8, 59.9, 59.43, 49.5, 40.7, 29.7.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₇H₂₇N₂O₄: *m/z* 443.1971 [M + H⁺], found: *m/z* 443.1975 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO₂/MeOH (80:20), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 5.940$ min, $\tau_{\text{minor}} = 7.817$ min, *ee* = 89%.

((1*S*,2*S*,10*bS*)-1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7p).



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). **Yield=** 63%. **[α]²⁰_D** = +87.2 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 10.7, 8.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 3.03 (ddd, *J* = 17.1, 11.6, 5.6 Hz, 1H), 2.77 (app d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 1H).

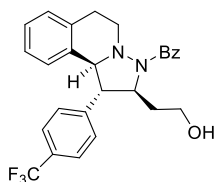
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 162.3 (d, *J*_{C-F} = 246.5 Hz), 135.0, 134.4 (d, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 133.5, 132.6, 130.5, 130.1 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz), 128.4, 128.3, 127.7, 127.2, 126.6, 125.8, 116.1 (d, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 69.9, 65.9, 59.4, 59.4, 49.5, 40.7, 29.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -114.6 (s).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₆H₂₆FN₂O₂: *m/z* 417.1978 [M + H⁺], found: *m/z* 417.1968 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IB column [CO₂/MeOH (95:5), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. *τ*_{major} = 15.486 min, *τ*_{minor} = 17.137 min, *ee* = 92%.

((1*S*,2*S*,10*bS*)-2-(2-Hydroxyethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7q).



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). **Yield**= 61%. **[α]²⁰_D** = -43.8 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 5H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (ddd, *J* = 11.3, 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 3.57 (dd, *J* = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 3.47 - 3.31 (m, 2H), 3.05 (ddd, *J* = 17.2, 11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.79 (app d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H).

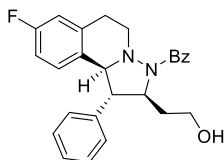
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 143.1 (q, *J*_{C-F} = 1.2 Hz), 134.9, 133.3, 132.6, 130.7, 130.1 (q, *J*_{C-F} = 32.6 Hz), 129.0, 128.5, 128.4, 127.7, 127.4, 126.4, 126.1 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 126.0, 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.1 Hz), 69.9, 66.0, 60.0, 59.3, 49.6, 40.8, 29.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.5 (s).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₇H₂₆F₃N₂O₂: *m/z* 467.1946 [*M* + H⁺], found: *m/z* 467.1948 [*M* + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IB column [CO₂/MeOH (95:5), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. τ_{major} = 11.499 min, τ_{minor} = 14.761 min, *ee* = 92%.

((1*S*,2*S*,10*bS*)-8-Fluoro-2-(2-hydroxyethyl)-1-phenyl-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7r).



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). **Yield**= 69%. **[α]²⁰_D** = -71.2 (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (td, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 4.80 (ddd, *J* = 11.3, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 3.47 - 3.29 (m, 3H), 3.01 (ddd, *J* = 17.2, 11.6, 5.9 Hz, 1H), 2.75 (dt, *J* = 16.4, 2.7 Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 1H), 1.81 (ddt, *J* = 14.1, 10.9, 3.3 Hz, 1H).

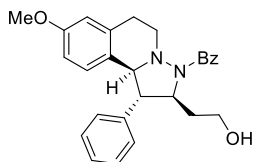
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 161.6 (d, *J*_{C-F} = 246.1 Hz), 138.3, 135.1, 134.9 (d, *J*_{C-F} = 7.6 Hz), 130.5, 129.4 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 129.2, 128.6, 128.22, 128.20 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz), 127.8, 127.7, 114.7 (d, *J*_{C-F} = 21.1 Hz), 113.1 (d, *J*_{C-F} = 21.5 Hz), 69.4, 65.9, 60.1, 59.4, 49.0, 40.7, 29.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -115.2 (s).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₆H₂₆FN₂O₂: *m/z* 417.1978 [M + H⁺], found: *m/z* 417.1977 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IB column [CO₂/MeOH (95:5), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. τ_{major} = 17.644 min, τ_{minor} = 18.746 min, *ee* = 88%.

((1*S*,2*S*,10*bS*)-2-(2-Hydroxyethyl)-8-methoxy-1-phenyl-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (7s).



The product was obtained following the general procedure C as a white foam after purification by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). **Yield**= 51%. $[\alpha]^{20}_D = -76.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

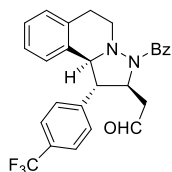
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.61 (brs, 1H), 6.45 (brd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 - 3.24 (m, 3H), 3.08 - 2.91 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 158.5, 138.7, 135.2, 134.0, 130.4, 129.1, 128.6, 128.3, 127.7, 127.6, 126.0, 113.0, 112.1, 69.5, 66.0, 60.4, 59.5, 55.2, 49.4, 40.8, 30.0 (one peak overlaps).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₇H₂₉N₂O₃: m/z 429.2178 [$M + H^+$], found: m/z 429.2168 [$M + H^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO₂/MeOH (85:5), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 7.801$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9.198$ min, $ee = 92\%$.

2-((1*S*,2*S*,10*bS*)-3-Benzoyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-2-yl)acetaldehyde (6*q*).



Following the general procedure C, after complete consumption of aldehyde **2**, the reaction mixture was directly subject to silica gel flash chromatography (Hexane/AcOEt 7:3) affording **6q** in 85% yield as an orange foam. $[\alpha]^{20}_D = +32.5$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

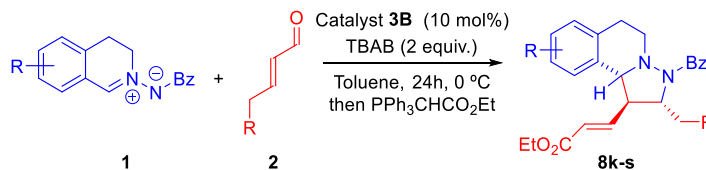
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.37 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 2.95 (m, 2H), 2.87 (ddd, $J = 15.2, 6.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.76 (dt, $J = 16.3, 2.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.1, 169.4, 141.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz), 134.5, 132.7, 130.7, 130.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz), 129.2, 128.7, 128.6, 127.7, 127.5, 126.5, 126.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 125.9, 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.3$ Hz), 69.5, 63.3, 58.6, 50.5, 49.8, 29.6 (one peak overlaps).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.5 (s).

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: m/z 465.1790 $[\text{M} + \text{H}^+]$, found: m/z 465.1780 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

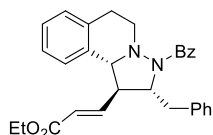
General procedure D for the synthesis of products **8k-s and aldehyde **5k**.**



In a screw vial was prepared a solution of aldehyde **2** (0.2 mmol), tetrabutylammonium bromide (2 equiv.) and catalyst **3B** (0.01 mmol) in toluene

(0.2 mL). The mixture was cooled to 0 °C and dipole **1** (0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 24 h. Then, dichloromethane (0.8 mL) and ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (0.24 mmol) were added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (solvents indicated in each case).

Ethyl **(*E*)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-3-benzoyl-2-benzyl-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-yl)acrylate (**8k**).**



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield**= 70%. $[\alpha]^{20}_D = -29.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

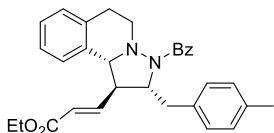
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 7.37 - 7.05 (m, 8H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 5.61 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 2H), 3.18 (q, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.95 - 2.72 (m, 2H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 165.6, 144.7, 136.8, 135.5, 133.2, 132.9, 130.2, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 126.8, 125.8, 124.9, 66.6, 65.7, 60.4, 53.6, 48.9, 38.6, 29.3, 14.2.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 467.2335 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 467.2328 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 100 bar, 60 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 9.335$ min, $\tau_{\text{minor}} = 11.159$ min, $ee = 98\%$.

Ethyl (E)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-3-benzoyl-2-(4-methylbenzyl)-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-yl)acrylate (8l).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield= 75%.** $[\alpha]^{20}_D = -29.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

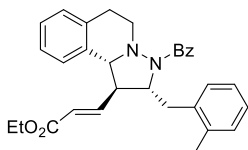
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.20 - 7.01 (m, 7H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.62 (td, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.32 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 165.6, 144.8, 136.3, 135.6, 133.7, 133.2, 133.0, 130.1, 129.0, 128.4, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 125.9, 124.7, 66.7, 65.8, 60.4, 53.7, 49.0, 38.4, 29.4, 20.9, 14.2 (one peak overlaps).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 481.2491 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 481.2486 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 100 bar, 60 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 9.949$ min, $\tau_{\text{minor}} = 12.362$ min, $ee = 94\%$.

Ethyl (E)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-3-benzoyl-2-(2-methylbenzyl)-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-yl)acrylate (8m).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield= 71%.** $[\alpha]^{20}_D = -51.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 7.21 - 7.02 (m, 7H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.81 (dd, $J = 15.5, 9.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H),

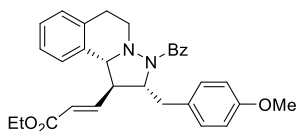
4.73 (td, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.17 (qd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 13.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.20 (app q, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 165.6, 144.8, 137.0, 135.4, 135.3, 133.1, 133.0, 131.0, 130.4, 130.2, 128.5, 128.2, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0, 125.9, 125.6, 124.4, 67.2, 64.5, 60.3, 54.2, 49.3, 38.4, 29.5, 19.6, 14.2.

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 481.2491 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 481.2497 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 100 bar, 60 $^\circ\text{C}$], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 8.984$ min, $\tau_{\text{minor}} = 10.478$ min, ee >99%.

Ethyl (E)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-3-benzoyl-2-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-yl)acrylate (8n).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1).

Yield= 85%. **$[\alpha]_D^{20}$** = -26.7 ($c = 1.0$, CHCl_3).

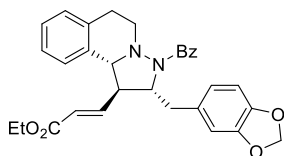
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.20 - 6.99 (m, 5H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.79 (app d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.59 (dt, $J = 8.9, 5.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.13 (app d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.10 (q, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.94 - 2.69 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 165.6, 158.6, 144.8, 135.6, 133.2, 133.0, 131.2, 130.1, 129.0, 128.4, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 125.9, 124.8, 113.8, 66.6, 66.0, 60.5, 55.2, 53.6, 49.0, 37.7, 29.4, 14.2.

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: m/z 497.2440 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 497.2432 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO₂/MeOH (90:10), 100 bar, 60 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 11.480$ min, $\tau_{\text{minor}} = 14.296$ min, *ee* = 98%.

Ethyl (E)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-benzoyl-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-yl)acrylate (8o).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield** = 78%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -34.8$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

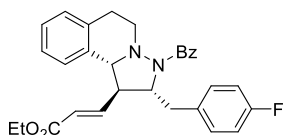
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 6.97 - 6.84 (m, 2H), 6.74 - 6.60 (m, 3H), 5.89 (app d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 5.56 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 165.6, 147.6, 146.4, 144.7, 135.5, 133.2, 133.0, 130.6, 130.2, 128.5, 128.2, 127.6, 127.3, 127.2, 125.9, 124.8, 123.2, 110.5, 108.1, 100.8, 66.6, 65.9, 60.5, 53.7, 49.1, 38.6, 29.4, 14.2.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₃₁H₃₁N₂O₅: *m/z* 511.2233 [M + H⁺], found: *m/z* 511.2227 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO₂/MeOH (93:7), 100 bar, 60 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 19.202$ min, $\tau_{\text{minor}} = 21.191$ min, *ee* = 98%.

Ethyl (E)-3-((1R,2R,10bR)-3-benzoyl-2-(4-fluorobenzyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrazolo[5,1-a]isoquinolin-1-yl)acrylate (8p).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield**= 72%. $[\alpha]^{20}_D = -17.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 7.21 - 7.02 (m, 5H), 7.00 - 6.85 (m, 4H), 5.55 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.61 (td, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 4.13 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.5, 7.6$ Hz, 1H), 3.08 (q, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

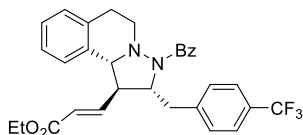
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 165.5, 161.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.4$ Hz), 144.6, 135.4, 133.1, 132.8, 132.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 131.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz), 130.2, 128.5, 128.2, 127.6, 127.3, 127.2, 125.9, 125.0, 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz), 66.6, 65.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.1$ Hz), 60.5, 53.8, 49.1, 38.1, 29.3, 14.2.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -115.9 (s).

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_3$: m/z 485.2240 $[\text{M} + \text{H}^+]$, found: m/z 485.2231 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 120 bar, 40 $^\circ\text{C}$], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 6.946\text{min}$, $\tau_{\text{minor}} = 9.012\text{min}$, $ee = 99\%$.

Ethyl (E)-3-((1R,2R,10bR)-3-benzoyl-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrazolo[5,1-a]isoquinolin-1-yl)acrylate (8q).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by

column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield**= 75%. $[\alpha]^{20}_D = -11.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 7.21 - 7.03 (m, 3H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.45 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.65 (td, $J = 8.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 3H), 3.51 (dd, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.09 (q, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.41 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

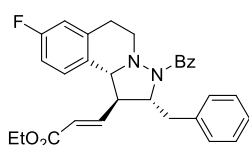
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 165.4, 144.4, 141.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.2$ Hz), 135.2, 133.0, 132.7, 130.4, 129.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz), 128.5, 128.3, 127.7, 127.29, 127.28, 126.0, 125.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.0, 124.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz), 66.7, 65.4, 60.5, 54.2, 49.2, 39.5, 29.4, 14.0 (one peak overlaps).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.5 (s).

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 535.2209 $[\text{M} + \text{H}^+]$, encontrada: m/z 535.2202 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IA column $[\text{CO}_2/\text{MeOH} (90:10)]$, 100 bar, 60 $^\circ\text{C}$, 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 5.994$ min, $\tau_{\text{minor}} = 8.230$ min, $ee = 96\%$.

Ethyl (E)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-3-benzoyl-2-benzyl-8-fluoro-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-yl)acrylate (8r).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield**= 78%. $[\alpha]^{20}_D = -22.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.13 (m, 5H), 6.94 - 6.68 (m, 4H), 5.56 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.27 (brd, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.06 (q, $J = 9.6$ Hz,

1H), 2.87 - 2.67 (m, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

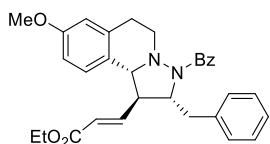
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 165.5, 161.65 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.6$ Hz), 144.5, 136.8, 135.54, 135.53 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz), 130.3, 130.2, 128.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 128.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 128.4, 128.1, 127.7, 126.9, 125.2, 114.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 113.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz), 66.2, 65.7, 60.5, 53.7, 48.5, 38.6, 29.5, 14.2.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -115.0 (s).

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_3$: m/z 485.2240 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: 485.2234 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak IB column [CO_2/MeOH (95:5), 100 bar, 60 $^\circ\text{C}$], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 10.393$ min, $\tau_{\text{minor}} = 11.283$ min, $ee > 99\%$.

Ethyl (E)-3-((1R,2R,10bR)-3-benzoyl-2-benzyl-8-methoxy-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrazolo[5,1-a]isoquinolin-1-yl)acrylate (8s).



The product was obtained following the general procedure D as a white foam after purification by column chromatography (Hexane/AcOEt 6:1). **Yield= 41%.** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

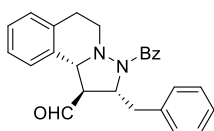
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.13 (m, 5H), 6.89 (dd, $J = 15.5, 9.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.62 (dt, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.21 (qd, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (brd, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.87 - 2.64 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 165.6, 158.6, 144.9, 136.9, 135.6, 134.6, 130.3, 130.1, 128.3, 128.2, 127.6, 126.8, 125.1, 124.9, 113.2, 112.1, 66.3, 65.8, 60.4, 55.2, 53.8, 48.8, 38.6, 29.6, 14.2 (one peak overlaps).

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₃₁H₃₃N₂O₄: m/z 497.2440 [M + H⁺], found: m/z 497.2441 [M + H⁺].

Enantiomeric excess: The ee was determined by SFC using a Chiralpak ID column [CO₂/MeOH (75:25), 100 bar, 60 °C], 3.0 mL/min. τ_{minor} = 8.273 min, τ_{major} = 9.580 min, ee = 96%.

(1*R*,2*R*,10*bR*)-3-Benzoyl-2-benzyl-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinoline-1-carbaldehyde (5k).



Following the general procedure D, after complete consumption of aldehyde **2**, the reaction mixture was directly subject to silica gel flash chromatography (Hexane/AcOEt 7:3 to 7:1) affording **5k** as an orange foam.

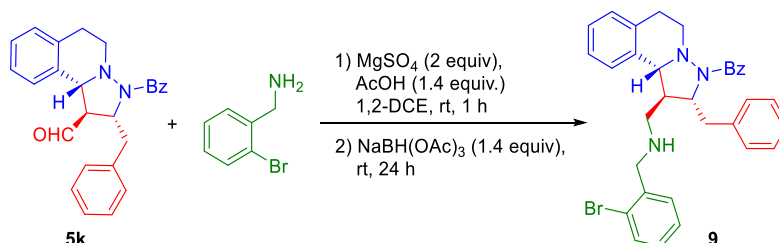
Yield = 90%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -9.3 (c = 0.38, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.51 - 7.08 (m, 11H), 6.94 (m, 1H), 5.00 (td, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 10.2, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 13.0, 9.7 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 15.6, 2.7 Hz, 1H).

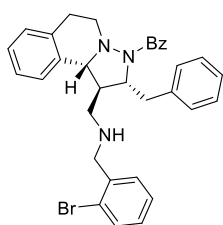
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 198.9, 169.5, 136.8, 135.0, 133.0, 133.0, 130.3, 129.5, 128.8, 128.6, 128.3, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 126.4, 63.6, 63.4, 63.2, 49.8, 41.5, 29.3.

HRMS (FAB⁺) exact mass calculated for C₂₆H₂₅N₂O₂: m/z 397.1916 [M + H⁺], found: m/z 397.1914 [M + H⁺].

Synthesis of ((1*R*,2*R*,10*bR*)-2-benzyl-1-(((2-bromobenzyl)amino)methyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (9)



In a screw vial was prepared a solution of aldehyde **5k** (0.126 mmol), (2-bromophenyl)methanamine (0.126 mmol), magnesium sulphate anhydrous (0.252 mmol) and acetic acid (0.176 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, sodium triacetoxyborohydride (0.176 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hour. Hereafter, saturated solution NaHCO_3 and dichloromethane were added to the reaction mixture. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 10 ml). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (Hexane:AcOEt 4:1) affording **9** in 95% yield as a colorless oil.



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -32.3$ ($c = 0.84$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 6.94 (m, 12H), 4.57 (td, $J = 8.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.78 (AB system, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m,

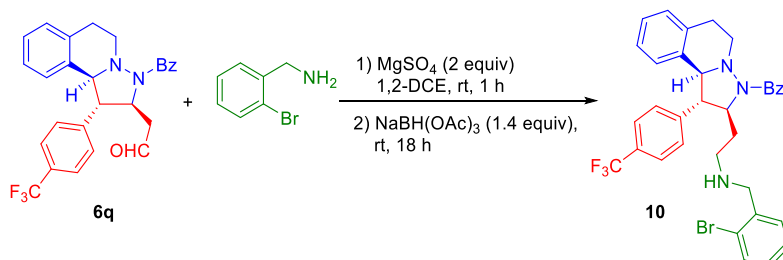
1H), 2.87 - 2.43 (m, 7H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 138.9, 137.8, 135.8, 134.4, 133.2, 132.8, 130.4, 129.92, 129.88, 128.6, 128.42, 128.36, 128.3, 127.5, 127.34, 127.26, 126.9, 126.6, 125.9, 124.0, 63.7, 63.6, 54.2, 49.9, 49.0, 47.6, 40.7, 29.4.

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}$: m/z 566.1807 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 566.1805 [$\text{M} + \text{H}^+$].

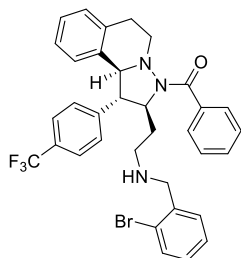
The hydrochloride salt **9·HCl** was obtained by addition of hydrogen chloride solution (2.0 M) in diethyl ether to a solution of amine **9** in diethyl ether at 0 °C. The solid was filtered in vacuo and washed with cold diethyl ether. Quantitative yield.

Synthesis of ((1*S*,2*S*,10*bS*)-2-(2-((2-bromobenzyl)amino)ethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1- σ]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (10**)**



In a screw vial was prepared a solution of aldehyde **6q** (0.1 mmol), (2-bromophenyl)methanamine (0.1 mmol) and magnesium sulphate anhydrous (0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, sodium triacetoxyborohydride (1.4 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 hour. Hereafter, saturated solution NaHCO_3 and dichloromethane were added to the reaction mixture. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 10 ml). The combined organic phases were dried over

Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (Hexane:AcOEt 2:1) affording **10** in 35% yield as a yellow oil.



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +26.1$ ($c = 0.79$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 6H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.81 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.74 (AB system, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J = 10.4$, 8.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.26 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.82 - 2.55 (m, 3H), 2.34 (dq, $J = 13.9$, 6.8 Hz, 1H), 2.04 (dq, $J = 13.9$, 7.2 Hz, 1H), 1.81 (brs, 1H).

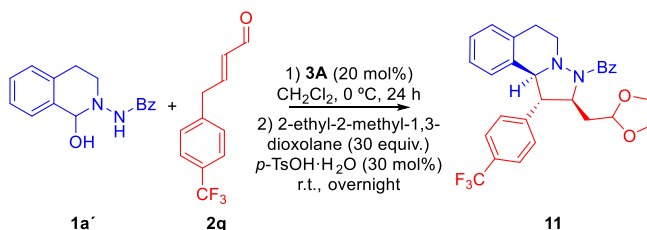
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 143.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 0.9$ Hz), 139.0, 135.5, 133.4, 132.8, 132.7, 130.3, 130.2, 129.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz), 129.1, 128.51, 128.48, 128.3, 127.6, 127.34, 127.27, 126.5, 126.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.8, 124.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz), 123.9, 70.5, 66.3, 59.5, 53.5, 49.6, 46.5, 38.2, 29.7.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.4 (s).

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}$: m/z 634.1681 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 634.1684 [$\text{M} + \text{H}^+$].

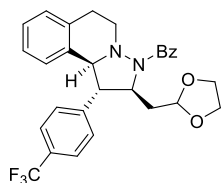
The hydrochloride salt **10·HCl** was obtained by addition of hydrogen chloride solution (2.0 M) in diethyl ether to a solution of amine **10** in diethyl ether at 0 °C. The solid was filtered in vacuo and washed with cold diethyl ether. Quantitative yield.

Synthesis of ((1*S*,2*S*,10*bS*)-2-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5,6,10*b*-tetrahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-3(2*H*)-yl)(phenyl)methanone (11**)**



In a screw vial was prepared a solution of aldehyde **2q** (1.218 mmol) and catalyst **3A** (0.122 mmol) in dichloromethane (1.22 mL). The solution was cooled at 0 °C and then dipole **1a'** (0.609 mmol) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 24 h. Then, 2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxolane (18.27 mmol) and 4-methylbenzenesulfonic acid monohydrate (0.183 mmol) were added successively and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent and excess of 2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxolane were eliminated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (Hexane:AcOEt 7:3) affording the acetal **11** in 76% yield as an orange foam.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +50.7$ ($c = 0.33$, CHCl_3).



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (td, $J = 7.0, 6.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (td, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.6, 8.2$ Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.44 - 3.23 (m, 2H), 3.02 (ddd, $J = 17.1, 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.76 (dt, $J = 16.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 14.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 13.9, 8.3, 4.5$ Hz, 1H).

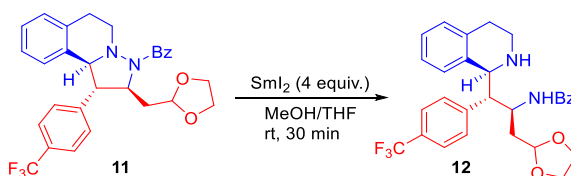
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 143.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz), 135.4, 133.3, 132.7, 130.1, 129.32 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz), 129.27, 128.34, 128.30, 127.5, 127.1, 126.5, 125.6,

125.5 (q, $J_{C-F} = 3.9$ Hz), 124.1 (q, $J_{C-F} = 272.0$ Hz), 101.8, 70.6, 64.38, 64.35, 64.0, 58.5, 49.4, 40.5, 29.5.

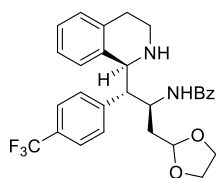
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.2 (s).

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 509.2052 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 509.2045 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Synthesis of *N*-((1*S*,2*S*)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-((*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(propan-2-yl)benzamide (12)



To a stirred solution of acetal **11** (135 mg, 0.27 mmol) in MeOH (1.8 mL) under argon atmosphere, a freshly prepared 0.1M THF solution of Sml_2 (14.0 mL, 1.40 mmol) was added dropwise at room temperature. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction solution was poured into saturated NaHCO_3 aq and the organic solvents were eliminated under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate and then, the organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated in vacuum. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) affording the amine **12** in 82% yield as a yellow foam.



$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -2.4$ ($c = 0.59$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48 - 7.24 (m, 5H), 7.09 - 6.92 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.12 (qd, $J = 8.6$, 3.4 Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 5H), 3.43 (dt, $J = 12.9$, 5.2 Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 13.1$, 8.5, 5.0 Hz,

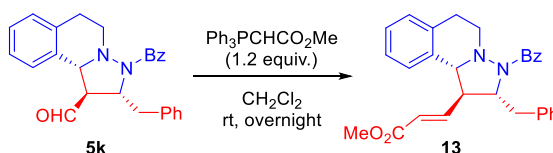
1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.56 (dt, $J = 16.3, 4.9$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J = 14.4, 5.3, 3.5$ Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J = 14.4, 8.5, 4.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 145.3 (q, $J = 1.7$ Hz), 138.5, 135.8, 134.2, 131.2, 130.0, 129.7, 129.2 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.2, 126.6, 125.9, 125.58, 125.55, 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.2 (q, $J = 272.0$ Hz), 102.8, 64.9, 64.6, 59.2, 52.2, 47.3, 41.5, 36.5, 29.5.

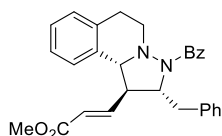
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.4 (s).

HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 511.2189 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 511.2203 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Synthesis of methyl (*E*)-3-((1*R*,2*R*,10*bR*)-3-benzoyl-2-benzyl-1,2,3,5,6,10*b*-hexahydropyrazolo[5,1-*a*]isoquinolin-1-yl)acrylate (13**)**



A solution of aldehyde **5k** (96.4 mg, 0.243 mmol) and methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (97.63 mg, 0.292 mmol) in dichloromethane was stirred at room temperature overnight. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt 7:3) to afford **13** in 90% yield as a white foam.



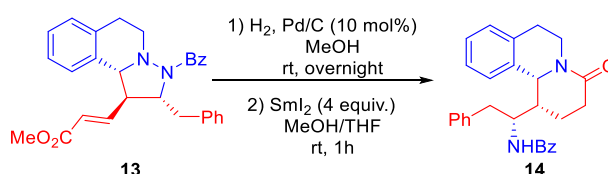
$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = -32.6 ($c = 0.31$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.33 - 7.04 (m, 8H), 6.96 (dd, $J = 15.5, 9.8$ Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.67 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 4.1$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 3.16 (q, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 166.0, 145.1, 136.8, 135.5, 133.2, 132.9, 130.2, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.3, 127.1, 126.8, 125.9, 124.4, 66.7, 65.7, 53.6, 51.6, 48.9, 38.7, 29.3.

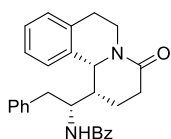
HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$: m/z 453.2178 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 453.2172 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Synthesis of *N*-((*R*)-1-((1*R*,11*bR*)-4-oxo-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-1-yl)-2-phenylethyl)benzamide (14**)**



Step 1) To a solution of alkene **13** (44.2 mg, 0.097 mmol) in methanol (0.42 mL), Pd/C (10%) (10.3 mg, 10 mol%) was added. The mixture was stirred under hydrogen pressure (1 atm) at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad, and the cake washed with methanol. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The obtained aliphatic ester was used in the next step without further purification.

Step 2) To a stirred solution of crude aliphatic ester in MeOH (0.50 mL) under argon atmosphere, a freshly prepared 0.1M THF solution of SmI_2 (3.9 mL, 0.39 mmol) was added dropwise at room temperature. After stirring for 1 hour at room temperature, the reaction solution was poured into saturated NaHCO_3 aq and the organic solvents were eliminated under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate and then, the organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated in vacuum. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (Hexane/ AcOEt 1:3) to afford **14** in 52% overall yield as a yellow oil.



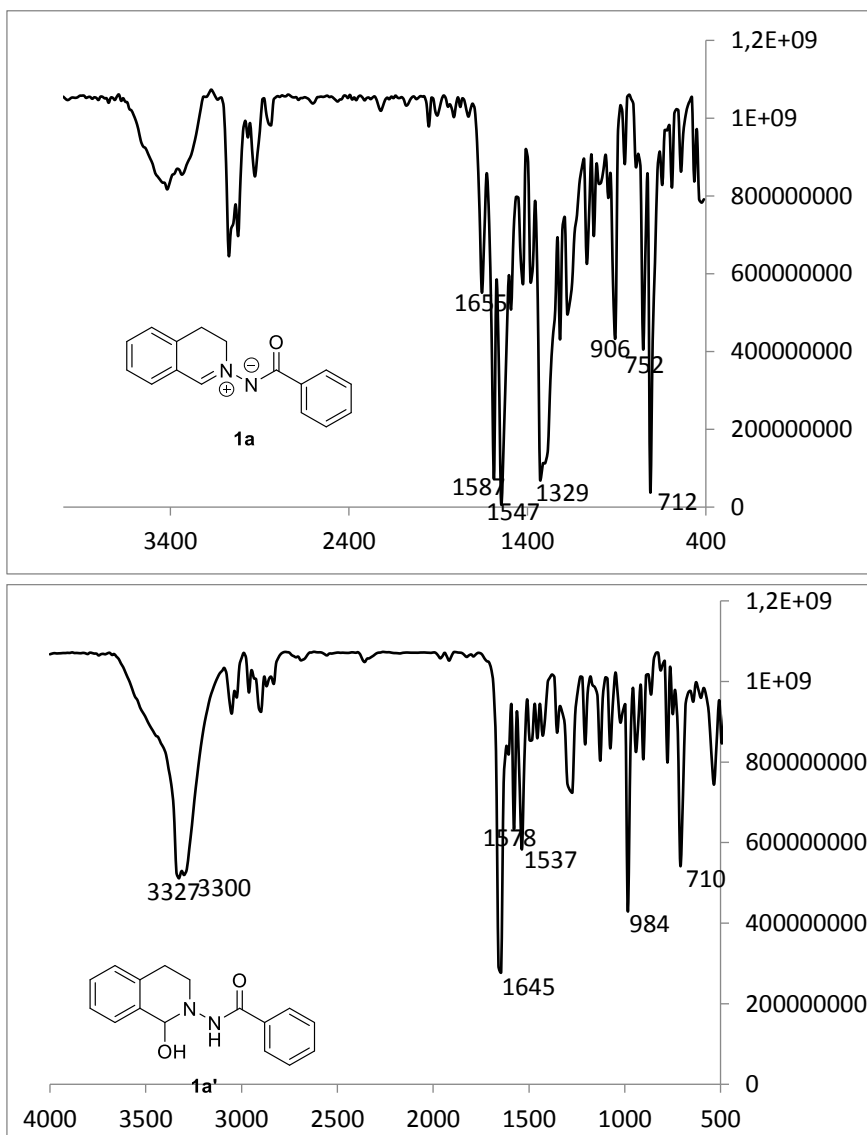
$[\alpha]^{20}_D = +29.5$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

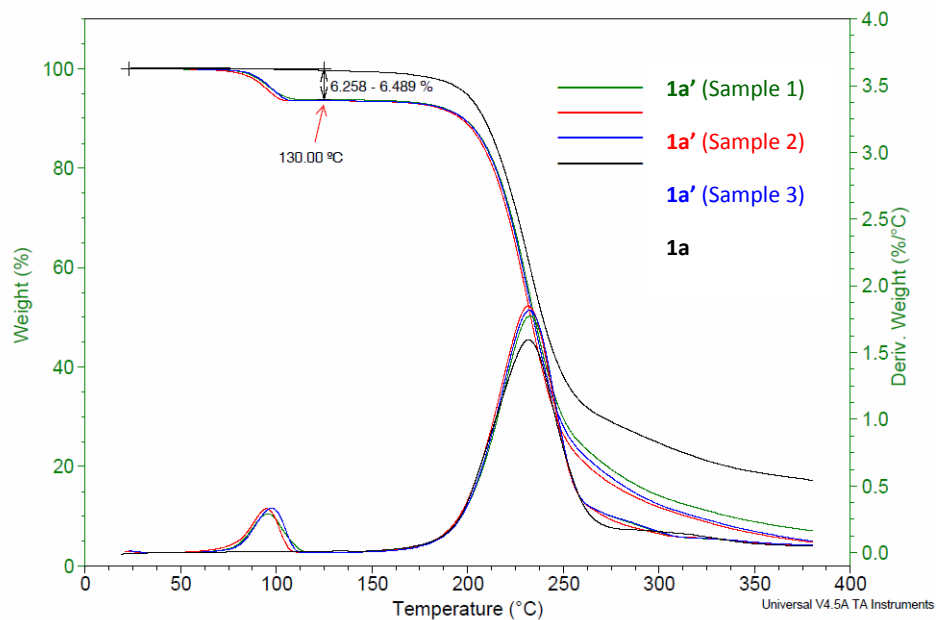
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.06 (m, 9H), 7.01 - 6.88 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 3.03 - 2.50 (m, 7H), 2.30 - 2.09 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 166.1, 137.3, 135.4, 134.9, 133.9, 131.2, 129.3, 128.4, 128.1, 126.8, 126.6, 126.4, 125.5, 59.3, 49.5, 39.6, 38.6, 37.8, 28.9, 28.7, 23.4 (two peaks overlaps).

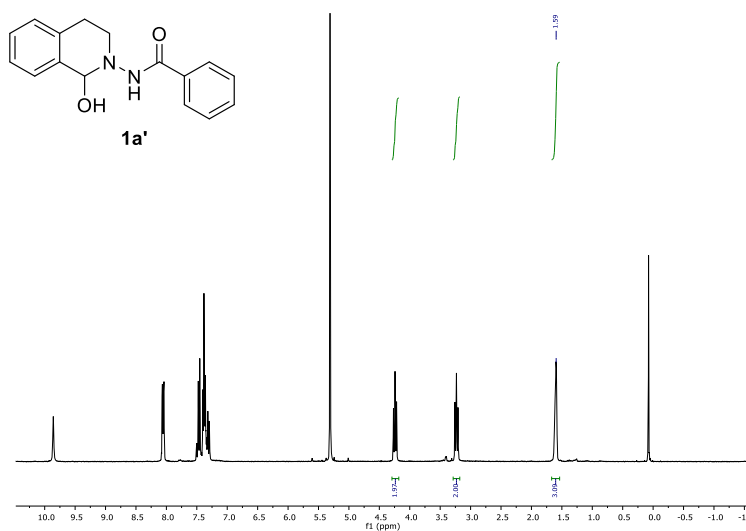
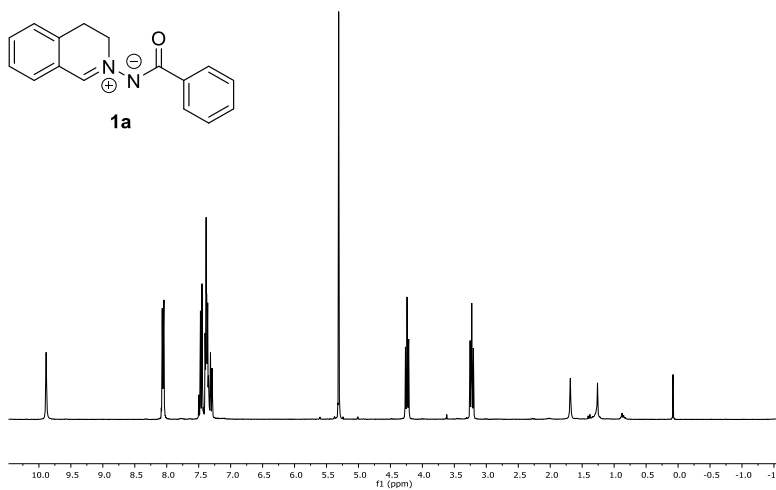
HRMS (FAB $^+$) exact mass calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: m/z 425.2209 [$\text{M} + \text{H}^+$], found: m/z 425.2223 [$\text{M} + \text{H}^+$].

4.3.4. IR spectra of dipole 1a and precursor 1a'



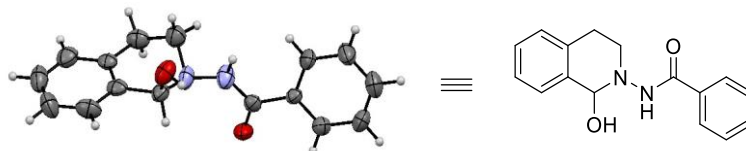
4.3.5. TGA studies for dipole **1a** and precursor **1a'**

4.3.6. ¹H NMR Spectra Comparison between 1a and 1a'

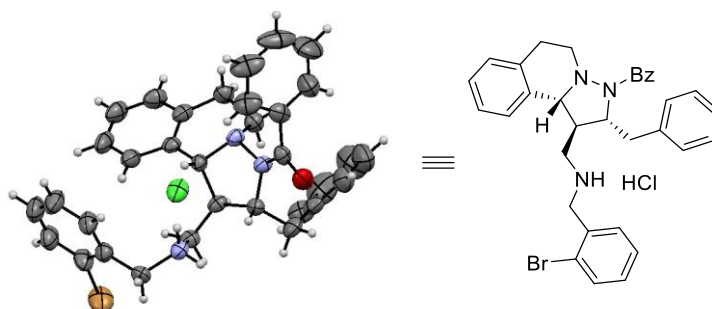


4.3.7. X-ray structures for compounds 1a', 9-HCl and 10-HCl

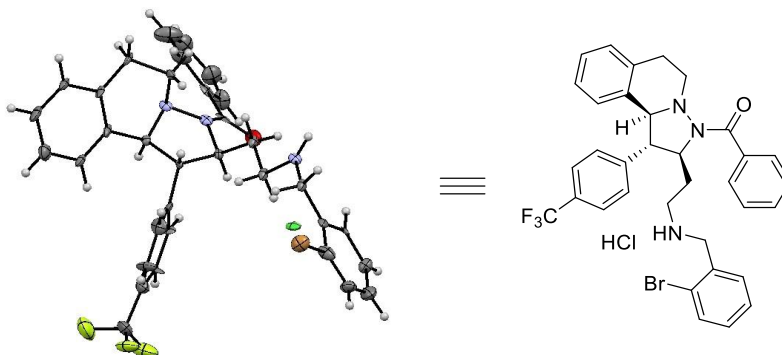
X-Ray Structure for Compound 1a': CCDC 1004254



X-Ray Structure for Compound 9-HCl: CCDC 1004256



X-Ray Structure for Compound 10-HCl: CCDC 1004255



4.3.8. Computational Data

Methods and References

All DFT calculations were run using GAUSSIAN09.⁸⁹ Geometries were optimized without symmetry constraints at the B3LYP/6-311+g(d,p) level of theory. All structures were characterized by frequency analysis and in all cases imaginaries frequencies were not found. Structural images were created using GAUSSVIEW program. All calculations that catalyst **3A** and **3B** were involved (both in dienamines and in iminium species), the lowers energetic conformers were used according to the reported data in the literature.⁹⁰

The extensive obtained results were compiled on the CD enclosed.

⁸⁹ GAUSSIAN09, Revision A.02 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. D. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, 2009.

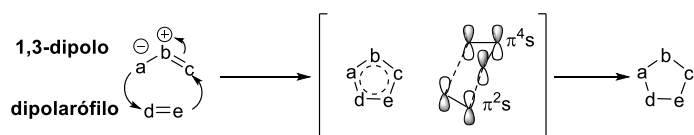
⁹⁰ a) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12973; b) P. H.-Y. Cheong, C. Y. Legault, J.-M. Um, N. Çelebi-Ölçüm, K. N. Houk, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5042.

Capítulo 3

Activación de Aldiminas y Cetiminas en Organocatálisis por Enlace de Hidrógeno Intramolecular

1. Introducción

Las reacciones 1,3 dipolares fueron descubiertas por primera vez por Rolf Huisgen en 1963.⁹¹ Estas son un tipo de reacciones pericíclicas en las que participa un 1,3 dipolo, el cual es un zwitterión estabilizado por resonancia, que reacciona con un doble o triple enlace activado (dipolarófilo), dando lugar a la formación de anillos heterocíclicos de cinco miembros. Este tipo de reacciones se producen, en general, a través de un proceso concertado con un estado de transición cíclico (Esquema 38), aunque existen casos en los que esta reacción transcurre a través de un mecanismo por etapas.



Esquema 38

⁹¹ R. Huisgen, *Angewandte Chemie*, **1963**, 785, 604.

Los dipolos más comúnmente estudiados en síntesis asimétrica han sido las nitronas,⁹² óxidos de nitrilo,^{92e,93} diazoalcanos,⁹⁴ iluros de carbonilo,⁹⁵ azidas,⁹⁶ azometiniminas⁹⁷ e iluros de azometino.⁹⁸ De entre ellos, los más utilizados han sido los iluros de azometino, los cuales, por reacción con alquenos, dan lugar, de forma estereoselectiva, a estructuras pirrolidínicas, las cuales están presentes en

⁹² Para trabajos recopilatorios, leer: a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2000**, 1449. Para ejemplos recientes: b) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 718; c) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 675; d) Z. -Z. Huang, Y. -B. Kang, J. Zhou, M. -C. Ye, Y. Tang, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1677; e) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2349; f) H. Suga, T. Nakajima, K. Itoh, A. Kakehi, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1431; g) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5764; h) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11926; i) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Arceo, J. M. García, R. López, A. González, A. Linden, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 6187; j) D. A. Evans, H. -J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3351; k) K. -C. Lim, Y. -T. Hong, S. Kim, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 380; l) D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, M. J. Fabra, L. A. Oro, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1197; m) A. Badoiu, G. Bernardinelli, J. E. Mareda, P. Kundig, F. Viton, *Chem. Asian J.*, **2009**, 4, 1021.

⁹³ a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5366; b) V. V. Vaidya, K. S. Wankhede, M. M. Salunkhe, G. K. Trivedi, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 2392; c) H. Suga, Y. Adachi, K. Fujimoto, Y. Furihata, T. Tsuchida, A. Kakehi, T. Baba, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1099; d) F. Ono, Y. Ohta, M. Hasegawa, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2111.

⁹⁴ a) S. Kanemasa, T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10710; b) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2174.

⁹⁵ a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 911; b) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 2935; c) G. Li, X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6944; d) N. Shimada, M. Anada, S. Nakamura, H. Nambu, H. Tsutsui, S. Hashimoto, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3603; e) H. Nambu, M. Hikime, J. Krishnamurthi, M. Kamiya, N. Shimada, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3675.

⁹⁶ J. -C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4543.

⁹⁷ a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10778; b) A. Suárez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11244; c) H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 97; d) M. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2971.

⁹⁸ Para trabajos recopilatorios, leer: a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 12, 117; b) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2887; c) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3235; d) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4484; e) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2873; f) M. Bonin, A. Chauveau, L. Micouin, *Synlett*, **2006**, 2349; g) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2047; h) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2765; i) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 6272.

productos naturales y farmacéuticos, y en ligandos quirales.⁹⁹ Fundamentalmente, existen dos vías para la síntesis quiral de este tipo de compuestos, que son la catálisis metálica y la organocatálisis. La más explorada ha sido la catálisis metálica, la cual utiliza sales de metales de transición que, en combinación con un ligando quiral, forman “*in situ*” la especie quiral catalítica (ácido de Lewis). Esta especie quiral permite la reacción de múltiples tipos de dipolarófilos con una enorme variedad de iluros de azometino sustituidos con grupos atractores de electrones de distinta naturaleza debido a la gran reactividad de los catalizadores metálicos.⁹⁸ Más recientemente, la organocatálisis ha emergido como una nueva herramienta para la síntesis de derivados pirrolidínicos enantioenriquecidos.¹⁰⁰

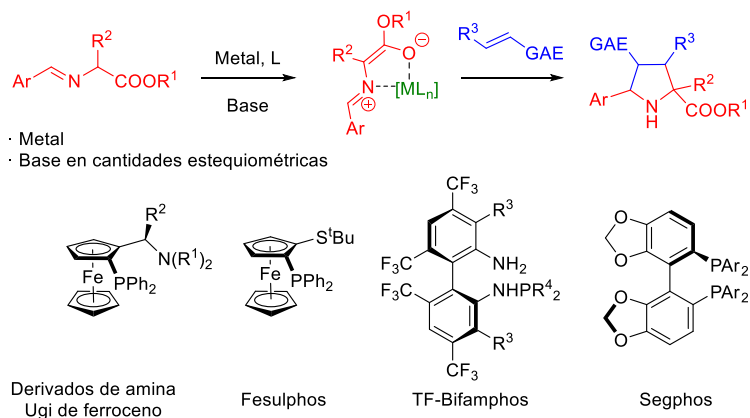
1.1. Catálisis metálica

Como ya se ha indicado anteriormente, las reacciones de cicloadición 1,3 dipolares catalizadas por metales han sido ampliamente estudiadas ya que permiten sintetizar compuestos con varios centros estereogénicos, perfectamente estereocontrolados, en la mayor parte de los casos, y con buenos rendimientos. Este tipo de catálisis funciona por medio de la formación de un complejo metálico intermedio entre el pre-dipolo y el catalizador metálico quiral (Esquema 39). La coordinación de la imina con el centro metálico produce la disminución de la densidad electrónica en el enlace C-H del C α de la imina, aumentando por tanto su acidez (Esquema 39). A continuación, una base débil

⁹⁹ Para trabajos recopilatorios, leer: a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 573; b) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett*, **2004**, 2670; c) Y. Cheng, Z. -T. Huang, M. -X. Wang, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 325; d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, 25, 139.

¹⁰⁰ a) J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 5168; b) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6252; c) X. -H. Chen, W. -Q. Zhang, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 5652; d) C. Guo, M. -X. Xue, M. -K. Zhu, L. -Z. Gong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 3414; e) Y. -K. Liu, H. Liu, W. Du, L. Yue, Y. -C. Chen, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 9873; f) M. Nakano, M. Terada, *Synlett*, **2009**, 1674; g) X. -H. Chen, Q. Wei, S. -W. Luo, H. Xiao, L. -Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 13819; h) J. Yu, L. He, X. -H. Chen, J. Song, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4946; i) J. Yu, W. -J. Chen, L. -Z. Gong, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4050.

desprotona el C α , dando lugar al iluro de azometino metalado que dará la reacción 1,3 dipolar. Debido a la rigidez de este intermedio metalado, el acercamiento al doble enlace es solo posible por una de las caras del plano del dipolo, dando lugar finalmente al producto deseado. Los metales más utilizados para las reacciones 1,3 dipolares han sido Cu, Ag, Zn, Ni, Ca y Au, mientras que los tipos de ligandos quirales más comunes son ligandos bidentados como los mostrados en el Esquema 39.



Esquema 39

La gran activación que ejerce el complejo metálico ha permitido utilizar una gran variedad de dipolarófilos y de iminas precursoras de los iluros de azometino, con diferentes grupos atractores de electrones y con diferente

sustitución. En la Figura 13 se muestran los diferentes tipos de iminas¹⁰¹ y dipolarófilos^{101a,101e,102} que se han utilizado en catálisis metálica.

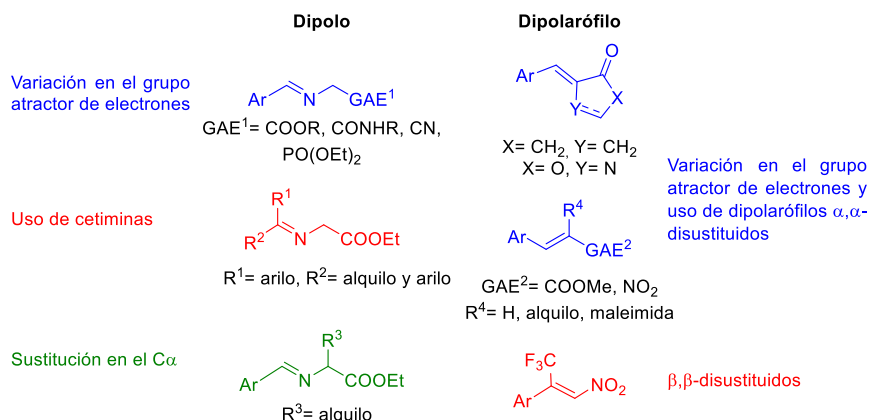
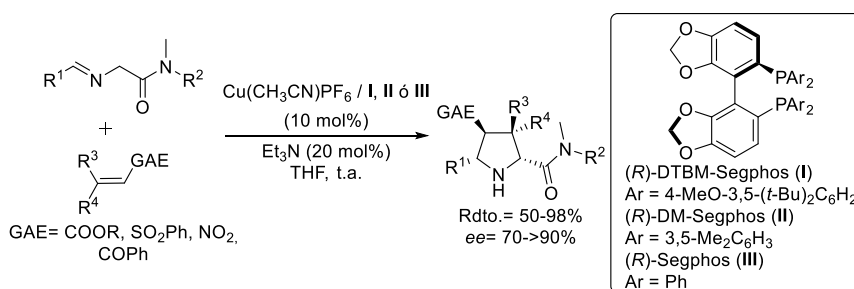


Figura 13. Variaciones realizadas en catálisis metálica en el dipolo y en el dipolarófilo.

¹⁰¹ Variaciones en el grupo atractor de electrones: a) M. González -Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 4649; b) R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 5286; c) Y. Yamashita, L. C. Nam, M. J. Dutton, S. Yoshimoto, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 1706. Uso de cetiminas: d) R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 12892; e) K. Imae, T. Konno, K. Ogata, S. -I. Fukuzawa, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4410; f) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16394; g) H. Y. Kim, J. -Y. Li, S. Kim, K. Oh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 20750. Sustitución en el C α : h) Z. -Y. Xue, X. Fang, C. -J. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 3622; i) M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.*, **2012**, 8, 428; j) Z. He, T. Liu, H. Tao, C. -J. Wang, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 6230; k) K. Liu, H. -L. Teng, L. Yao, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 2250; l) Q. -H. Li, T. -L. Liu, L. Wei, X. Zhou, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 9642; m) E. San Sebastián, T. Zimmerman, A. Zubia, Y. Vara, E. Martín, F. Sirockin, A. Dejaegere, R. H. Stote, X. Lopez, D. Pantoja-Uceda, M. Valcárcel, L. Mendoza, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossio, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 735.

¹⁰² Variaciones en el grupo atractor de electrones: a) T. -L. Liu, Z. -L. He, Q. -H. Li, H. -Y. Tao, C. -J. Wang, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1713; b) Z. Wang, S. Luo, S. Zhang, W. -L. Yang, Y. -Z. Liu, H. Li, X. Luo, W. -P. Deng, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 6739. Dipolarófilos β, β -disustituidos: c) L. -W. Tang, B. -J. Zhao, L. Dai, M. Zhang, Z. -M. Zhou, *Chem. Asian J.*, **2016**, 11, 2470.

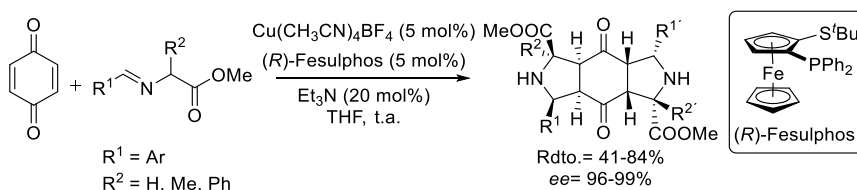
Aunque, el grupo atractor de electrones más utilizado en el dipolo ha sido el grupo éster, el grupo de Carretero^{101a} ha empleado las α -imidoamidas, las cuales se coordinan de una forma más eficiente al complejo metálico y por tanto forman un dipolo más rígido y en consecuencia más estereoselectivo, lo que le ha permitido obtener las 2-amidopirrolidinas con excelente rendimiento, selectividad *exo* y excesos enantioméricos. El uso de complejos de cobre y ligandos de la familia Segphos resultó óptimo para una amplia variedad de dipolarófilos y α -iminoamidas (Esquema 40).



Esquema 40

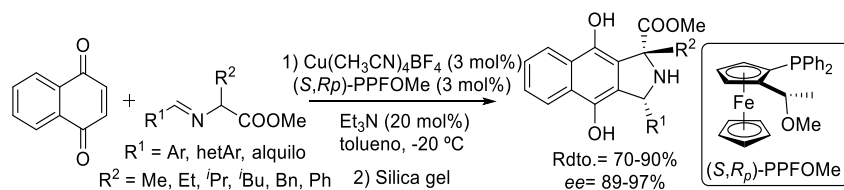
Otros ejemplos de grupos funcionales utilizados que se puede encontrar en la bibliografía son el grupo nitrilo, utilizado por el grupo de Carretero,^{101b} y el grupo fosfonato, empleado por Kobayashi y colaboradores.^{101c}

Otro reto importante que ha sido superado con éxito por parte de la catálisis metálica es la sustitución en el C α del iluro de azometino con sustituyentes fundamentalmente alquílicos, los cuales disminuyen la acidez de los protones metilénicos y por tanto limitan la reactividad de éstos. Para hacer que la reacción tenga lugar, distintos autores han utilizado distintos dipolarófilos muy reactivos. Así, Waldmann y colaboradores publicaron en 2012 un método “*one-pot*” usando la quinona como dipolarófilo, que permite la formación de cuatro enlaces C-C, controlando a la vez hasta ocho centros estereogénicos con alta regio-, diastereo- y enantioselectividad (Esquema 41).¹⁰¹ⁱ



Esquema 41

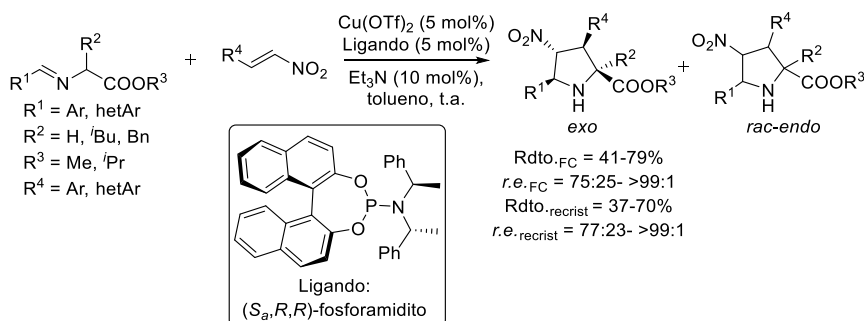
En el mismo año, el grupo de Wang estudió la reacción de derivados de benzoquinona con iluros de azometino α -sustituídos.^{101j} Estos dipolarófilos han sido escasamente estudiados en este tipo de reacciones debido a la dificultad de obtener buenos resultados de diastereoselectividad y enantioselectividad, puesto que el proceso de aromatización es muy rápido. La reacción es catalizada por un complejo $\text{Cu}^{\text{I}}/(\text{S},\text{R}_p)\text{-PPFOMe}$ entre derivados de benzoquinona e iluros de azometino α -alquil/bencil sustituidos, obteniéndose isoindolinas con un centro cuaternario y otro terciario con altos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 42). La sustitución en α del iluro de azometino fue crucial para la obtención de las isoindolinas, ya que era necesaria la existencia de un centro cuaternario en la posición contigua al éster para evitar la aromatización que conduciría a los pirroles y que se perdiera toda la asimetría de la molécula obtenida.



Esquema 42

En 2013, el grupo de Cossio desarrolló la síntesis asimétrica de cicloaductos *exo* de pirrolidina a partir de la reacción de iluros de azometino con nitroalquenos aromáticos y heteroaromáticos a través de una cicloadición 1,3

dipolar catalizada por un complejo de Cu^{II} y un ligando de fosforamidito (S_a, R, R').¹⁰³ Los aductos finales *exo* derivados de pirrolidina fueron obtenidos con un alto control diastereomérico y en general con buenas relaciones enantioméricas tras recristalización de los compuestos aislados por cromatografía flash, mientras que los *endo* se obtuvieron como mezcla racémica (Esquema 43).



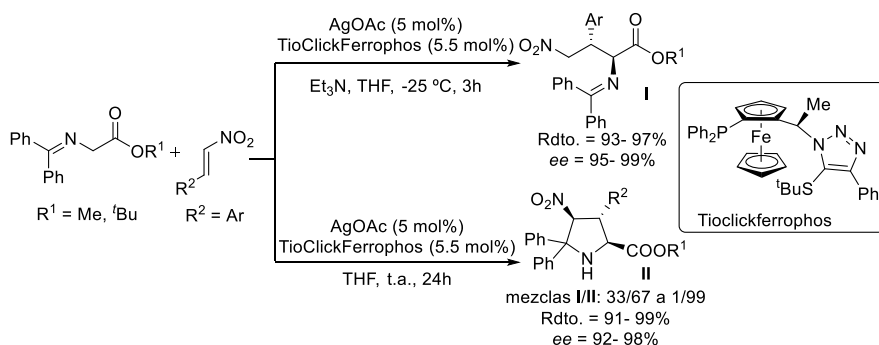
Esquema 43

Otros ejemplos reseñables de iluros α -sustituidos son los de los trabajos realizados por Wang con trienos como dipolarófilos,^{101h} derivados de lactona,¹⁰¹ⁱ y con espirohexadienonolactonas.^{101k} Además, los iluros α -sustituidos han sido empleados por Cossio y Blanco para la síntesis de una nueva familia de antagonistas de la LFA-1 mediante su reacción a nitroalquenos quirales.^{101m}

A pesar de que una de las limitaciones de las cicloadiciones 1,3 dipolares es la reactividad tan baja de los iluros de azometino derivados de cetonas, en la bibliografía existen varios trabajos donde se ha conseguido superar este problema de diferentes maneras. Por ejemplo, Fukuzawa y colaboradores, desarrollaron un método para la síntesis, de forma selectiva, de los *anti*- α -imino- γ -nitrobutiratos o de los cicloaductos pirrolidínicos a partir de los mismos reactivos, una variedad de nitroestirenos y de 2-metil o 2-*tert*-butil-((difenilmetil)amino)acetatos, con

¹⁰³ L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O Larrañaga, A. de Cózar, F.P. Cossio, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2902.

excelentes rendimientos y excesos enantioméricos mediante la utilización de distintas estrategias (Esquema 44).^{101e} Este control dependía fundamentalmente de la adición (o no) de trietilamina a la reacción. Así, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de trietilamina y a -25 °C, se obtiene el producto acíclico *anti*- α -imino- γ -nitrobutirato. Sin embargo, en ausencia de trietilamina el ión acetato actúa como base, obteniéndose como producto mayoritario la pirrolidina.



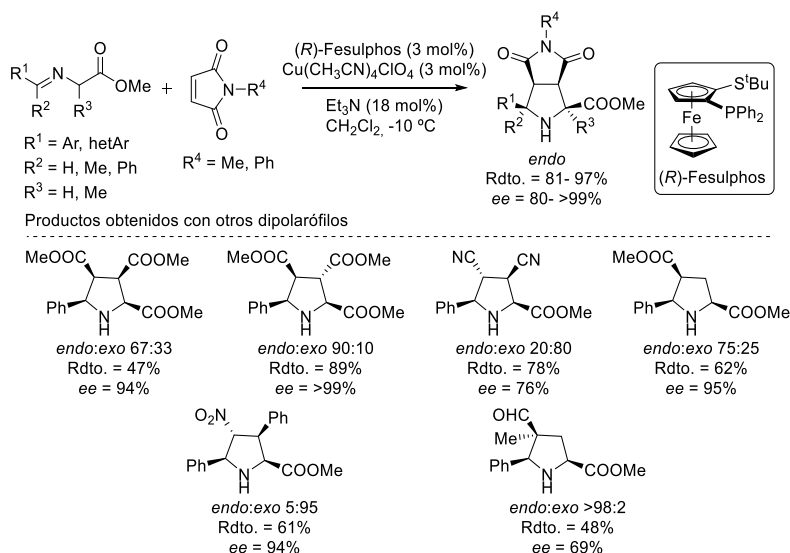
Esquema 44

En el año 2004, el grupo de Carretero desarrolló una nueva familia de ligandos de ferroceno quirales de P y S (Fesulphos)¹⁰⁴ que fueron utilizados en reacciones catalíticas de aza-Diels-Alder formales con *N*-sulfonil iminas.¹⁰⁵ En este caso, el sistema catalítico de Cu(I) y el ligando Fesulphos también permitió la reacción de cicloadición asimétrica 1,3 dipolar de iluros de azometino, con diferentes sustituyentes en las posiciones de la cetiminina, con *N*-fenil y *N*-metil-maleimidas y otros dipolarófilos en presencia de trietilamina.^{101f} En todos los

¹⁰⁴ a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 3944; b) O. G. Mancheño, J. Priego, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3679; c) J. Priego, O. G. Mancheño, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero, *Chem. Commun.*, **2002**, 2512.

¹⁰⁵ O. G. Mancheño, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 456.

casos se obtuvieron altos niveles de reactividad, selectividad *endo/exo* y enantioselectividad con bajas cargas catalíticas entre 0.5 y 3 mol% (Esquema 45).

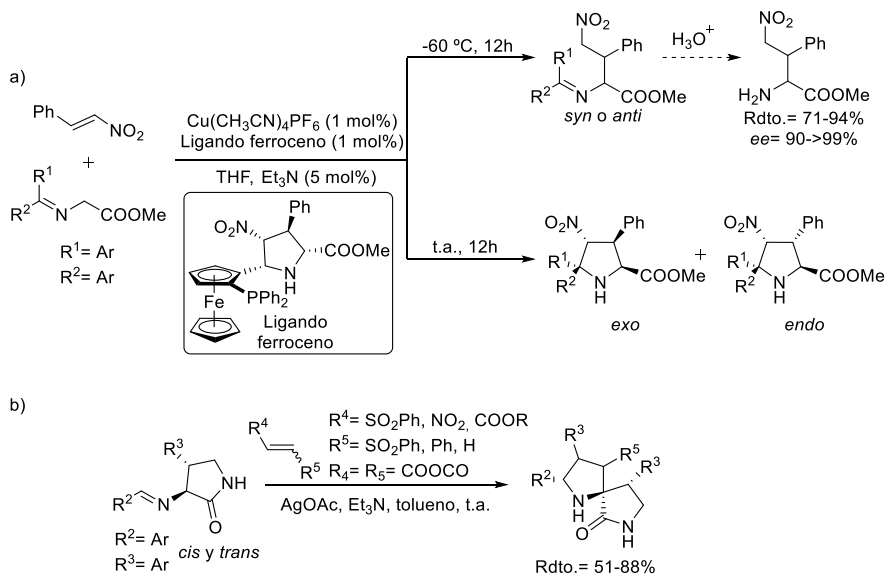


Esquema 45

Recientemente, Cossio y colaboradores han publicado la reacción entre iluros de azometino cíclicos y nitroestirenos utilizando Cu(I) y un ligando de ferroceno derivado de un ester pirrolidínico (Esquema 46).¹⁰⁶ Usando esta metodología, han sido capaces de obtener tanto los productos de cicloadición [3+2] dipolar como los productos de la cicloadición interrumpida en función de las condiciones de reacción. A partir de los productos de la cicloadición interrumpida, tras posterior hidrólisis ácida, sintetizaron los α -amino- γ -nitro ésteres con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. Con este método fueron capaces de obtener los productos *sin* o *anti* según los sustituyentes de los iluros de azometino utilizados (ecuación a, Esquema 46). Además, utilizando un iluro de azometino

¹⁰⁶ E. Conde, I. Rivilla, A. Larumbe, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 11755.

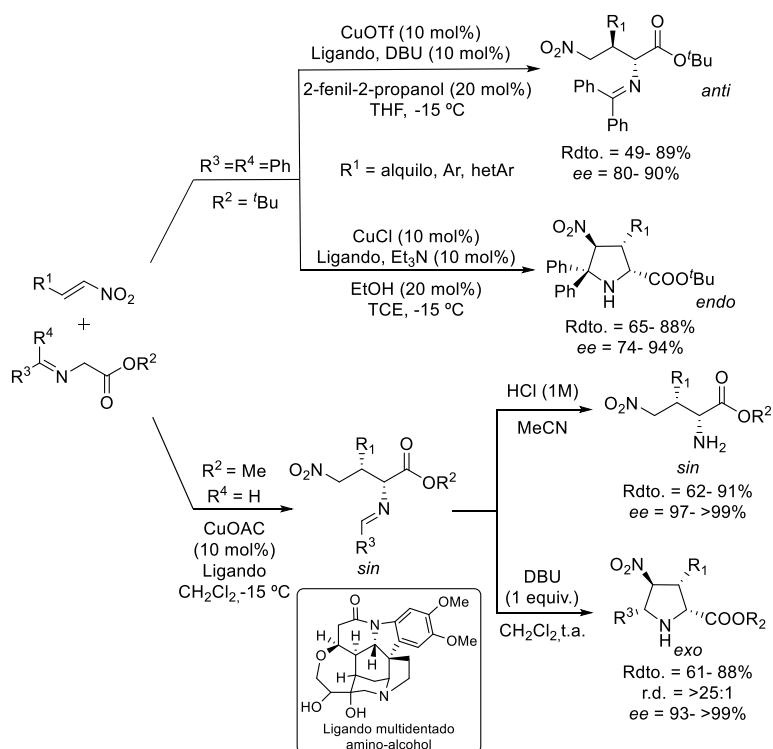
con una lactona como grupo atractor de electrones frente a una gran variedad de dipolarófilos activados por grupos nitros, sulfonas y ésteres, pudieron preparar los espirociclos correspondientes con rendimientos de moderados a buenos (ecuación b, Esquema 46).



Esquema 46

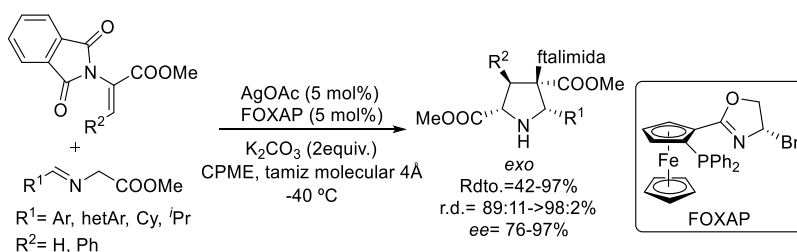
El grupo de Oh también ha estudiado la reacción catalítica asimétrica estereodivergente utilizando una variedad de sistemas catalíticos de Cu con un amino alcohol multidentado como ligando.¹⁰⁷ En este caso, se obtuvieron cuatro productos, los dos estereoisómeros *sin* y *anti* de adición Michael al nitroestireno y los dos cicloaductos pirrolidínicos *exo* y *endo* derivados de la ciclación de los productos anteriores, respectivamente (Esquema 47).

¹⁰⁷ H. Y. Kim, J. -Y. Li, S. Kim, K. Oh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 133, 20750.



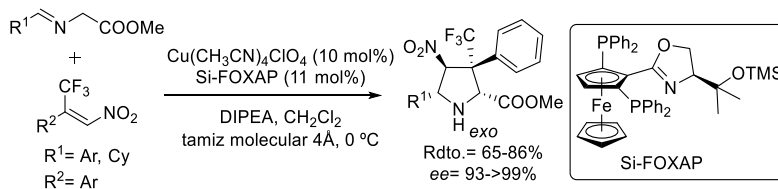
Esquema 47

Por último, hay que destacar que la catálisis metálica ha sido capaz de permitir la síntesis de pirrolidinas con centros cuaternarios por reacción con dipolarófilos α,α y β,β -disustituidos. Así, el grupo de Deng^{102b} utilizó α -ftalimidoacrilatos, como dipolarófilos α,α -disustituidos no cíclicos, en su reacción con iluros de azometino catalizada por Ag(I) / FOXAP (ferrocenil oxazolinilfosfino), la cual, permitió la síntesis asimétrica de las correspondientes pirrolidinas con excelentes selectividades *exo* y enantioselectividades (Esquema 48).



Esquema 48

Los grupos de Wang^{101l} y Carretero^{101a} describieron independientemente dos trabajos donde partieron de dipolarófilos α,α -disustituidos, al estar el doble enlace dentro de una estructura cíclica, obteniendo los productos correspondientes con buenos rendimientos, con excelentes excesos enantioméricos y con un alto control de la diastereoselectividad. Además de la α,α -disustitución del sistema olefínico, también se ha estudiado la reacción con alquenos β,β -disustituidos. El grupo de Zhou fue capaz de realizar la formación de pirrolidinas con un carbono cuaternario en la posición 3 mediante la reacción de cicloadición de iluros de azometino aromáticos y alquílicos con un nitroestireno β,β -disustituido con un CF_3 y un anillo aromático.^{102c} Este método resulta interesante ya que permite la introducción de grupos CF_3 (los cuales poseen una aplicación importante en química agrícola y médica) a las estructuras de pirrolidina, que están presentes en un amplio número de productos naturales (Esquema 49).



Esquema 49

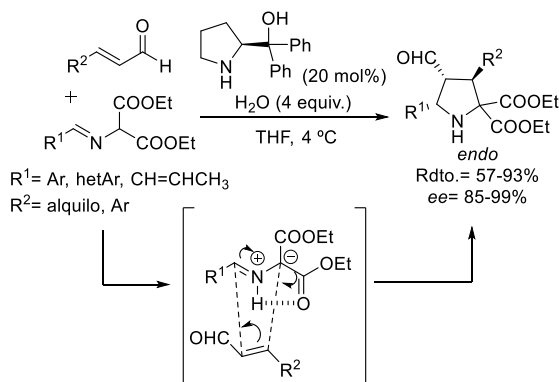
Como se ha podido observar, en la bibliografía no resulta difícil encontrar una amplia variedad de reacciones 1,3 dipolares y productos de la adición Michael de iluros de azometino y olefinas de todo tipo mediante el uso de la catálisis metálica.^{98a,98d,108} Por ejemplo, es muy común el uso de grupos atractores de electrones de distinta complejidad en ambos reactivos, y también es posible encontrarlos sustituidos en posiciones que producirían la disminución de su reactividad, como el C α del dipolo con grupos dadores de electrones, u olefinas doblemente sustituidas en las posiciones α y β . Todos estos trabajos han dado lugar a la obtención de los correspondientes productos con excelentes rendimientos y enantioselectividades y, en algunos casos, utilizando cantidades muy bajas de catalizador.

1.2. Organocatálisis

Como hemos comentado anteriormente, otra aproximación para la síntesis de pirrolidinas enantioenriquecidas mediante reacciones 1,3 dipolares con iluros de azometino es la organocatálisis, sin embargo, ésta no es tan versátil como la catálisis metálica debido a que la basicidad de los catalizadores que se utilizan no es suficiente como para formar el iluro de azometino a partir de iminas monoactivadas (solo está presente un grupo atractor de electrones). Para ello, es necesario partir de sustratos más activados. Así, en 2007, el grupo de Vicario publicó el primer ejemplo de reacciones de cicloadición 1,3 dipolares organocatalíticas con iluros de azometino.^{100a} En este trabajo, los autores llevaron a cabo la cicloadición asimétrica de un iluro de azometino diactivado, derivado del dietil aminomalonato, vía ión iminio con aldehídos α,β -insaturados y utilizando

¹⁰⁸ Para recopilaciones de trabajos generales, ver: a) C. Najera, J. M. Sansano, *Monatsh. Chem.*, **2011**, *142*, 659; b) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 12434; c) R. Narayan, M. Potowski, Z. -J. Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 1296; d) J. Li, H. Zhao, Y. Zhang, *Synlett*, **2015**, *26*, 2745. Para trabajos recopilatorios de aproximaciones metálicas, ver: e) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6784. Para trabajos recopilatorios de aproximaciones organometálicas con iluros de azometino, ver: f) J. Randjelovic, M. Simic, G. Tasic, S. Husinec, V. Savic, *Curr. Org. Chem.*, **2014**, *18*, 1073; g) F. E. Held, S. B. Tsogoeva, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 645.

como catalizador el α,α -difeníl prolinol. Las reacciones dan lugar a las pirrolidinas finales con excelentes excesos enantioméricos, completa selectividad *endo* y rendimientos de buenos a moderados (Esquema 50). Posteriormente, en 2010, los autores publicaron una expansión de este trabajo que permitió la transformación de las pirrolidinas obtenidas en indolizidinas y pirrolizidinas con altos rendimientos, tras múltiples etapas de reacción.¹⁰⁹



Esquema 50

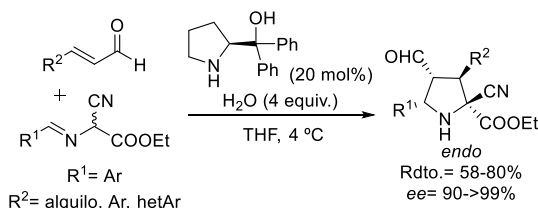
En el año 2011, los grupos de Córdoba¹¹⁰ y Vicario¹¹¹ publicaron, independientemente, la reacción asimétrica organocatalizada con iluros de azometino derivados de α -aminoacetatos, los cuales portaban un grupo nitrilo como segundo grupo activante. En el caso del trabajo de Vicario, éste partió de la imina preformada con dos grupos atractores de electrones, de tal forma que el H metilénico es muy ácido, y por tanto, esta imina daba lugar al dipolo deseado a través de una prototropía 1,2. La reacción de este dipolo con aldehídos α,β -insaturados, con sustituyentes alquilo y arilo, catalizada por α,α -difénylprolinol, permite la formación de un centro estereogénico adicional en el C-2 de la

¹⁰⁹ A. Iza, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, J. I. Martínez, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2238.

¹¹⁰ S. Lin, L. Deiana, G. -L. Zhao, J. Sun, A. Córdoba, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 7624.

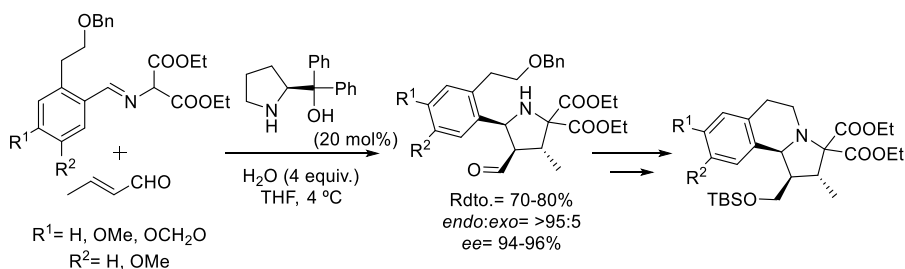
¹¹¹ S. Reboredo, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 3307.

molécula final. La reacción transcurrió con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Esquema 51).



Esquema 51

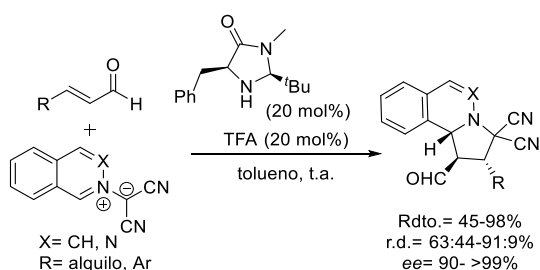
En el año 2013, Vicario y colaboradores describieron una aplicación práctica de las reacciones 1,3 dipolares para la síntesis de pirroloisoquinolinas sustituidas, las cuales están contenidas en el esqueleto de la (+)-Crispina A, una sustancia con actividad antitumoral. Para ello llevaron a cabo la reacción con iluros de azometino diactivados con un sustituyente alquílico en posición *orto*, el cual se utilizó posteriormente para formar el anillo de piperidina, y aldehídos α,β -insaturados. Tras múltiples etapas de reacción la pirrolidina obtenida da lugar a la estructura final de pirroloisoquinolina con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 52).¹¹²



Esquema 52

¹¹² A. Iza, I. Ugarriza, U. Uriá, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 8878.

El mismo grupo de investigación describió, anteriormente, la reacción de iluros de azometino derivados de isoquinolina y ftalicio con aldehídos α,β -insaturados.¹¹³ La reacción transcurre por vía iminio utilizando el catalizador de imidazolidina de MacMillan. Los productos finales resultantes se obtuvieron con alta diastereo- y enantioselectividad (Esquema 53).

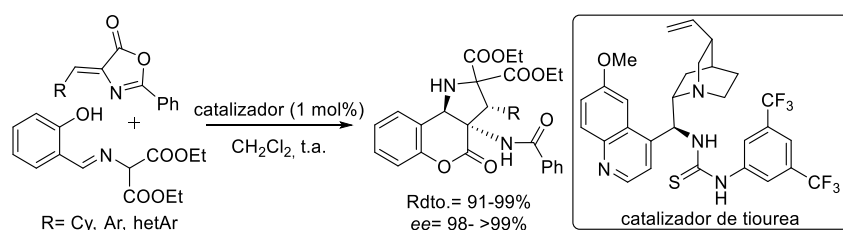


Esquema 53

Recientemente, el grupo de Xu estudió la reacción de cicloadición 1,3 dipolar de *o*-hidroxialdiminas aromáticas diactivadas con derivados olefínicos de azlactonas como dipolarófilos catalizadas por una tiourea bifuncional.¹¹⁴ Este dipolo posee un grupo hidroxilo en posición *orto* del anillo aromático, el cual, es utilizado para producir la ciclación intramolecular a partir del cicloaducto de la reacción 1,3 dipolar, dando lugar a la síntesis de cromenos fusionados a un anillo de pirrolidina con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 54).

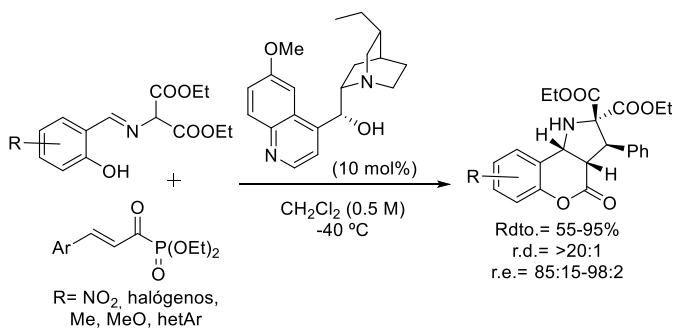
¹¹³ N. Fernández, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 12313.

¹¹⁴ L. Tian, G. -Q. Xu, Y. -H. Li, Y. -M. Liang, P. -F. Xu, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 2428.



Esquema 54

Otro ejemplo con 2-hidroxialdiminas aromáticas fue presentado por el grupo de Albrecht en 2016,¹¹⁵ en el cual, utilizó la misma aldimina que Xu, pero frente a α -cetofosfonatos β,γ -insaturados y usando la dihidroquinina como catalizador. El autor sugiere que la pieza clave de la reacción es el uso del grupo fosfonato, el cual aumenta el carácter electrófilo del dipolarófilo y sirve como grupo saliente, para dar lugar a la reacción de anulación y de esta manera obtener los productos finales derivados de la 3,4-dihidrocumarina con buenos rendimientos, excelente diastereoselectividad y buenos a excelentes excesos enantioméricos (Esquema 55).

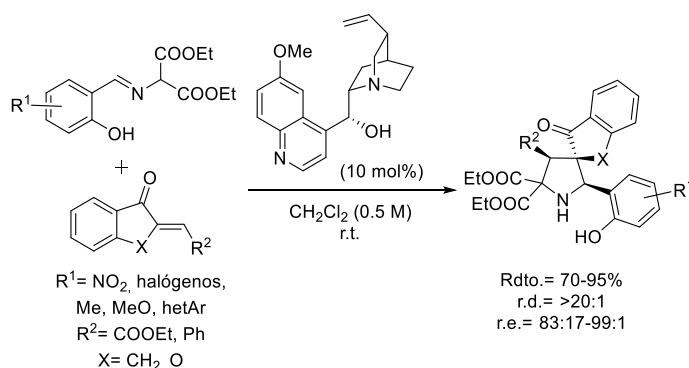


Esquema 55

¹¹⁵ D. Kowalczyk, Ł. Albrecht, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6800.

De los dos trabajos anteriormente presentados se puede decir que la presencia del grupo hidroxilo no es necesaria para la activación de la imina, sino para la posterior reacción de ciclación.

Posteriormente, el grupo de investigación del profesor Albrecht utilizó las 2-metilenindenonas o 2-metilfuranonas como dipolárofilos frente a las mismas *o*-hidroxialdiminas para sintetizar pirrolidinas espirocíclicas con excelentes rendimientos y buenos excesos enantioméricos, mediante una reacción de cicloadición catalizada por cinchona (Esquema 56).¹¹⁶



Esquema 56

Por último, conviene destacar que, en la bibliografía, existen dos ejemplos de iluros de azometino monoactivados que dan lugar a la síntesis de pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos.^{117,118} Sin embargo, hay que decir que en ambos ejemplos es necesario utilizar maleimida y metilenindolinona para poder llevar a cabo la reacción ya que ambos son dos dipolarófilos extremadamente reactivos.

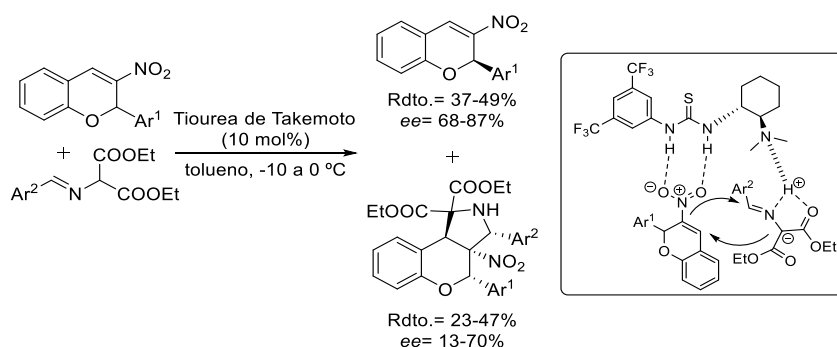
¹¹⁶ D. Kowalczyka, J. Wojciechowskib, Ł. Albrecht, *Synthesis*, **2017**, 49, 880.

¹¹⁷ J. -F. Bai, L. -L. Wang, L. Peng, Y. -L. Guo, J. -N. Ming, F. -Y. Wang, X. -Y. Xu, L. -X. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4472.

¹¹⁸ L. Wang, X. -M. Shi, W. -P. Dong, L. -P. Zhu, R. Wang, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 3458.

1.2.1. Uso de nitroestirenos como dipolarófilos en combinación con catalizadores de tiourea

Uno de los dipolarófilos más utilizados por su versatilidad y reactividad han sido los nitroalquenos. En el año 2010, Xie y colaboradores estudiaron la reacción de cicloadición [3+2] de iluros de imina derivados del α -amino malonato con 3-nitro-2*H*-cromenos catalizada por la tiourea de Takemoto, obteniéndose cromenos fusionados a un anillo de pirrolidina con tres centros estereogénicos y con excesos enantioméricos entre bajos y moderados (Esquema 57).¹¹⁹ Cabe destacar que en este trabajo se realizó la resolución cinética de una mezcla racémica de 3-nitro-2*H*-cromenos. Los autores sugirieron que el catalizador era capaz de activar tanto al dipolarófilo, por formación de enlace de hidrógeno con el grupo nitro-, como al dipolo, mediante la acción del amonio formado por desprotonación (derecha, Esquema 57).



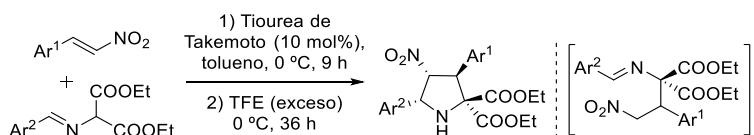
Esquema 57

Otro ejemplo de uso de nitroestirenos como dipolarófilos en combinación con catalizadores de tiourea fue presentado por Takemoto.¹²⁰ En este trabajo llevaron a cabo una reacción formal de cicloadición [3+2]

¹¹⁹ L. -P. Fan, H. Su, X. -S. Li, D. -C. Xu, J. -W. Xie, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 2117.

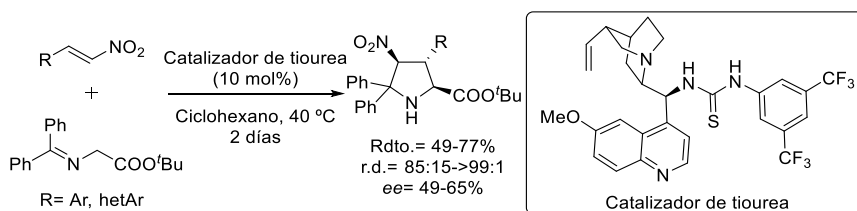
¹²⁰ J. Xie, K. Yoshida, K. Takasu, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6910.

enantioselectiva entre iluros de azometino derivados del malonato de etilo y nitroalquenos aromáticos y heteroaromáticos, en un proceso en dos etapas, adición de Michael seguido de una reacción de aza-Henry (Esquema 58). Durante el proceso de optimización observaron la formación del producto acíclico, el cual no aislaron. Para evitar su formación y obtener únicamente la pirrolidina, fue necesario añadir a la reacción el 2,2,2-trifluoroetanol, el cual, aceleraba la ciclación intramolecular a través de una reacción aza-Henry (derecha, Esquema 58).



Esquema 58

En 2008, Gong y colaboradores llevaron a cabo la reacción de cicloadición 1,3 dipolar catalizada por una tiourea entre nitroalquenos aromáticos e iluros de azometino derivados de cetiminas monoactivados (Esquema 59).¹²¹ En este trabajo se obtenían las pirrolidinas con rendimientos moderados y bajas enantioselectividades.



Esquema 59

¹²¹ M. -X. Xue, X. -M. Zhang, L. -Z. Gong, *Synlett*, **2008**, 5, 691.

De los antecedentes descritos en la bibliografía acerca de reacciones organocatalíticas con iluros de azometino podemos decir que:

- Generalmente es necesario partir de iluros de azometino con dos grupos atractores de electrones.
- No existen ejemplos con dipolarófilos β,β -disustituidos que permitan obtener un centro cuaternario.
- El uso de iluros de azometino derivados de cetiminas da las pirrolidinas finales con bajos rendimientos y excesos enantioméricos.
- No existen ejemplos de obtención de compuestos acíclicos procedentes de la adición de Michael al dipolarófilo a pesar de que las estructuras que se obtienen son esenciales en una gran variedad de campos (Figura 14).¹²²

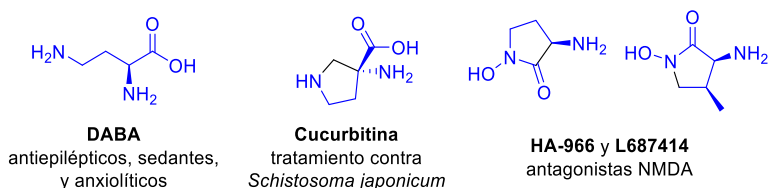


Figura 14

¹²² Como catalizadores: a) H. Xie, T. Hayes, N. Gathergood, *Catalysis of Reactions by Amino Acids in Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* Volume 2 - Modified Amino Acids, Organocatalysis and Enzymes (Ed.: A. B. Hughes), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**, pp. 281-338. Como ligandos: b) K. Micskei, T. Patonaya, L. Caglioti, G. Pályi, *Chem. Biodivers.*, **2010**, *7*, 1660. Como bloques de construcción: c) *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* Volume 3 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry (Ed.: A. B. Hughes), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**, pp. 1-200. Como análogos de DABA: d) Y. Huang, Q. Li, T. -L. Liu, P. -F. Xu, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1252 y referencias ahí citadas. Como antagonistas del NMDA: e) M. Rowley, P. D. Leeson, B. J. Williams, K. W. Moore, R. Baker, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3557; f) L. Cervo, A. Cocco, F. Carnovali, *Psychopharmacology*, **2004**, *173*, 124. Como tratamiento contra *Schistosoma japonicum*: g) D. Blanco-Ania, P. H. H. Hermkens, L. A. J. M. Sliedregt, H. W. Scheeren, F. P. J. T. Rutjes, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5393.

Teniendo en cuenta que una de las limitaciones de esta reacción en versión organocatalítica es la acidez de los protones metilénicos de la imina, nosotros pensamos que la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular con el nitrógeno de la imina podría provocar un aumento de la acidez de los protones metilénicos, que permitiría la formación del iluro en presencia de una base organocatalítica. En la bibliografía se pueden encontrar una serie de trabajos donde la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular provoca tanto un aumento de la electrofilia de los dobles enlaces (Takemoto,^{123a} Palomo,^{123b} Figura 15), de la reactividad (Vicario,^{72a} Krische,^{123c} Figura 15), como un aumento de la acidez de los protones en cetonas (ejemplo de Da, Figura 15).^{123g}

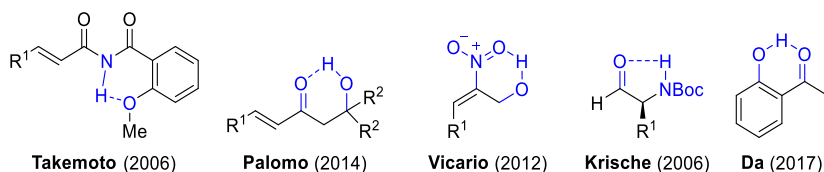


Figura 15

2. Objetivos generales

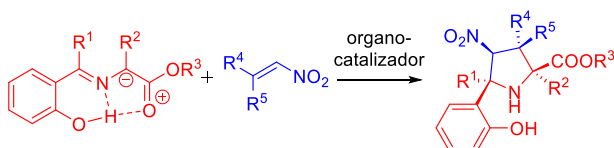
Teniendo en cuenta los antecedentes vistos anteriormente, nos planteamos el desarrollo de la reacción entre cetiminas y aldiminas monoactivadas derivadas de la glicina con nitroestirenos mediante la utilización

¹²³ a) T. Inokuma, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9413; b) E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 17869; c) C. K. Jung, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 17051; e) S. Park, H. J. Kim, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 9197; d) N. N. Chipanina, L. P. Oznobikhina, T. N. Aksamentova, A. R. Romanov, A. Yu. Rulev, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1207; e) D. R. Li, A. Murugan, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 46; f) Z. Wang, X. Bi, P. Liao, R. Zhang, Y. Liang, D. Dong, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 7076; g) P. Wang, H. -F. Li, J. -Z. Zhao, Z. -H. Du, C. -S. Da, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 2634.

de catalizadores bifuncionales de tiourea, para obtener los dos tipos posibles de productos:

- a) Pirrolidinas resultantes de la cicloadición 1,3 dipolar: *Reacción de cicloadición 1,3 dipolar organocatalítica enantioselectiva de iluros de azometino monoactivados con nitroalquenos.*

Aprovechando la activación de un iluro de azometino monoactivado a través de un enlace de hidrógeno intramolecular, se llevará a cabo la reacción de cicloadición [3+2] con nitroalquenos catalizada por catalizadores bifuncionales para la síntesis de pirrolidinas con cuatro centros estereogénicos, las cuales están presentes en catalizadores eficientes¹²⁴ y en compuestos biológicamente activos¹²⁵ (Esquema 60).



Esquema 60

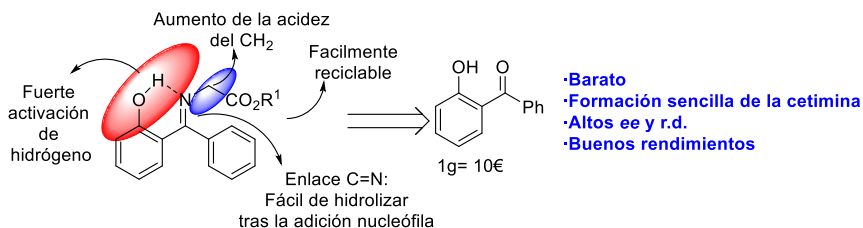
- b) Derivados de γ -amino- α -aminoácidos: *Uso de la 2-dihidroxibenzofenona como auxiliar químico para la activación de cetiminoésteres en reacciones asimétricas de adición a nitroalquenos catalizadas por una tiourea bifuncional.*

Utilizando el resto de 2-hidroxibenzofenona como auxiliar químico, que puede formar un enlace de hidrógeno intramolecular, se llevará a cabo la reacción

¹²⁴ a) A. Ruiz-Olalla, M. Retamosa, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 5588. Para revisiones, véase: b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffman, B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471; c) D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304; d) H. Jiang, K. L. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8492.

¹²⁵ a) R. P. Tripathi, S. S. Bisht, V. P. Pandey, S. K. Pandey, S. Singh, S. K. Sinha, V. Chaturvedi, *Med. Chem. Res.*, **2011**, *20*, 1515. Para revisiones, véase: b) F. -X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *19*, 3693; c) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8748.

de adición conjugada de Michael a nitroestirenos con iluros de azometino derivados de cetiminas monoactivados (Esquema 61).



Esquema 61

Con estas premisas en mente se plantea el siguiente plan de trabajo para este capítulo:

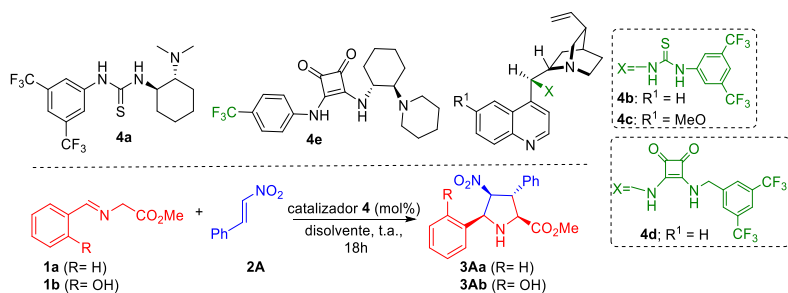
- 1) Determinación de las condiciones idóneas de reacción que permitan obtener las estructuras de pirrolidina y γ -nitro- α -aminoácidos con buenos rendimientos, y los mejores resultados de diastereo-y enantioselectividad posibles.
- 2) Estudio del alcance de la reacción. Para ello se partirá tanto de nitroalquenos como de iminas (o cetiminas) con diferentes sustituyentes en el anillo aromático, o en la cadena alifática, así como de nitroalquenos alquílicos.
- 3) Explicación teórica mediante cálculos DFT de los resultados obtenidos a partir de los modelos de estado de transición posibles descritos en la bibliografía y los resultados experimentales.

3. Resultados y discusión

Parte A: *Reacción de cicloadición 1,3 dipolar organocatalítica enantioselectiva de iluros de azometino monoactivados con nitroalquenos.*

3.1. Búsqueda de las condiciones óptimas de reacción entre las aldíminas **1** y el nitroalqueno **2A**

Inicialmente, para encontrar las mejores condiciones de reacción, elegimos como sistema a estudiar la reacción de la imina **1b** con el β -nitroestireno **2A** en tolueno y utilizando diferentes catalizadores bifuncionales derivados de tiourea o escuaramida (entradas 2 a 6, Tabla 19). En primer lugar, y para comprobar si la presencia del grupo hidroxilo era necesaria para que la reacción tuviera lugar, se llevó a cabo la reacción con la imina **1a** y la imina **1b** (entradas 1 y 2, Tabla 19) en presencia del catalizador **4a** y usando las mismas condiciones de reacción. Se pudo comprobar que mientras que la reacción con la imina **1a** no tenía lugar, la reacción con la imina **1b** conducía a un 100% de conversión tras 18 horas de reacción. Esto ponía de manifiesto, que la presencia del OH era fundamental, posiblemente debido a que se formaba un enlace de hidrógeno intramolecular entre éste y el N de la imina, provocando que los hidrógenos metilénicos fueran mucho más ácidos y de esta forma se pudiera generar el iluro. El uso de otros catalizadores de tiourea también dio excelentes resultados de enantioselectividad (entradas 3 a 4, Tabla 19). Sin embargo, la utilización de catalizadores de escuaramida (**4d** y **4e**) dio lugar a peores resultados, obteniéndose en estos casos, más bajas conversiones y excesos enantioméricos (entradas 5 a 6, Tabla 19). Una vez elegido el catalizador bifuncional de Takemoto **4a** como el óptimo, se procedió al estudio del efecto del disolvente. El uso de disolventes clorados (entradas 7 a 9, Tabla 19) y disolventes oxigenados como el THF y el Et₂O (entradas 10 y 11, Tabla 19) no produjo una mejora ni en la conversión ni en la enantioselectividad. Además, dieron lugar a la formación de

Tabla 19. Optimización de la reacción entre las iminas **1a-b** y el nitroalqueno **2A**.^a

Entrada	Cat. (mol%)	R	Disolvente	Conversión (%) ^b (Rdto %) ^c -producto	ee (%) ^d
1	4a (10 mol%)	H	Tolueno	No reacciona- 3Aa	-
2	4a (10 mol%)	OH	Tolueno	99%- 3Ab	94%
3	4b (10 mol%)	OH	Tolueno	87%- 3Ab	90%
4	4c (10 mol%)	OH	Tolueno	70%- 3Ab	92%
5	4d (10 mol%)	OH	Tolueno	76%- 3Ab	72%
6	4e (10 mol%)	OH	Tolueno	<5 %- 3Ab	-
7	4a (10 mol%)	OH	CH ₂ Cl ₂	87%- 3Ab	82%
8	4a (10 mol%)	OH	CHCl ₃	70%- 3Ab	83%
9	4a (10 mol%)	OH	DCE	72%- 3Ab	79%
10	4a (10 mol%)	OH	THF	70%- 3Ab	82%
11	4a (10 mol%)	OH	Et ₂ O	99%- 3Ab	92%
12	4a (10 mol%)	OH	<i>p</i> -Xileno	96% (93%)- 3Ab	>99%
13	4a (5 mol%)	OH	<i>p</i> -Xileno	60% (58%)- 3Ab	95%
14	4a (2.5 mol%)	OH	<i>p</i> -Xileno	24%- 3Ab	-

^a Todas las reacciones se realizaron a escala 0.2 mmol de **1** y 0.1 mmol de **2A** usando el disolvente seco indicado en cada caso (0.2ml). ^b Determinado por análisis del crudo de reacción por ¹H RMN. ^c Rendimiento obtenido tras purificación en cromatografía flash expresado entre paréntesis. ^d Determinado por SFC.

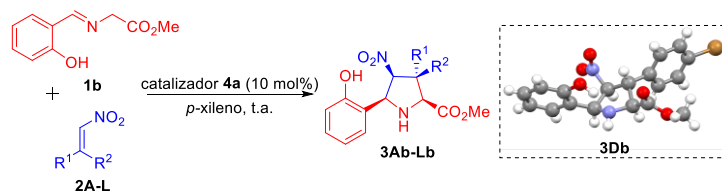
otros diastereoisómeros en pequeñas proporciones. Sin embargo, el empleo de un disolvente apolar como el *p*-xileno, dio lugar a la formación del aducto *endo* de forma totalmente selectiva, con excelente conversión y exceso enantiómero (entrada 12, Tabla 19). Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción, se procedió a disminuir la carga catalítica del catalizador **4a**. Desafortunadamente, la reacción con un 5 mol% de catalizador dio lugar a una moderada conversión y en el caso de usar un 2.5 mol% la conversión fue solo del 24% (entradas 13 y 14, Tabla 19). Por tanto, las condiciones elegidas para realizar el estudio del alcance de la reacción fueron las indicadas en la entrada 12 de la Tabla 19.

3.2. Alcance de la reacción entre las aldi/cetiminas **1** y los nitroalquenos **2**

Inicialmente, para estudiar el alcance de la reacción, se partió de β -nitroalquenos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático. El uso de grupos dadores de electrones como *p*-MeO y *p*-Me (entradas 3 y 4, Tabla 20), de halógenos en posición *para* e incluso en *orto* (*p*-Br y *o*-F, entradas 5 y 6, Tabla 20) y de anillos aromáticos estéricamente más impedidos (entrada 7, Tabla 20) dieron lugar a las correspondientes pirrolidinas con altos rendimientos y excesos enantioméricos. El empleo de nitroestirenos con un anillo de furilo (entrada 8, Tabla 20) o con dobles enlaces conjugados (entrada 9, Tabla 20) tampoco afectó a la enantioselectividad de la reacción, obteniéndose la pirrolidina con un *ee* del 96% y >99%, respectivamente, aunque los rendimientos fueron moderados. Posteriormente, se partió de nitroalquenos con restos alquílicos, los cuales, también permitieron obtener los aductos correspondientes, aunque precisaron de tiempos de reacción más largos dando lugar a pirrolidinas con restos alquílicos primarios, secundarios y terciarios con excelentes excesos enantioméricos (95-99%) y buenos rendimientos (68-83%) (entradas 10 a 12, Tabla 20). Finalmente, se llevó a cabo la reacción con el nitroestireno β,β -disustituido, obteniéndose la pirrolidina con un centro cuaternario con buen rendimiento y elevado *ee* tras

cinco días de reacción (entrada 13, Tabla 20). La reacción también se pudo escalar hasta 2 mmol, obteniéndose un rendimiento moderado, pero con valores de enantioselectividad altos (entrada 2, Tabla 20).

Tabla 20. Alcance de la reacción entre el iluro **1b** y los nitroestirenos **2** catalizada por **4a**.^a



Entrada	R ¹	R ²	Tiempo (h)	Rdto. (%) ^b - producto	Endo/Exo ^c	ee (%) ^d
1	Ph	H	18	93- 3Ab	>98:2	>99
2 ^e	Ph	H	18	51- 3Ab	>98:2	>96 ^e
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	15	70- 3Bb	>98:2	>99
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	17	90- 3Cb	>98:2	92
5	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	H	17	77- 3Db	>98:2	87
6	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	H	60	91- 3Eb	>98:2	84
7	2-Naphthyl	H	18	68- 3Fb	>98:2	90
8	3-Furyl	H	6	54- 3Gb	>98:2	96
9	PhCH=CH-	H	44	54- 3Hb	>98:2	>99
10	<i>n</i> -Bu	H	65	71- 3Ib	>98:2	95
11	<i>i</i> -Pr	H	65	83- 3Jb	>98:2	96
12	<i>t</i> -Bu	H	65	68- 3Kb	>98:2	99
13 ^e	Ph	CF ₃	120	63- 3Lb	>98:2	94

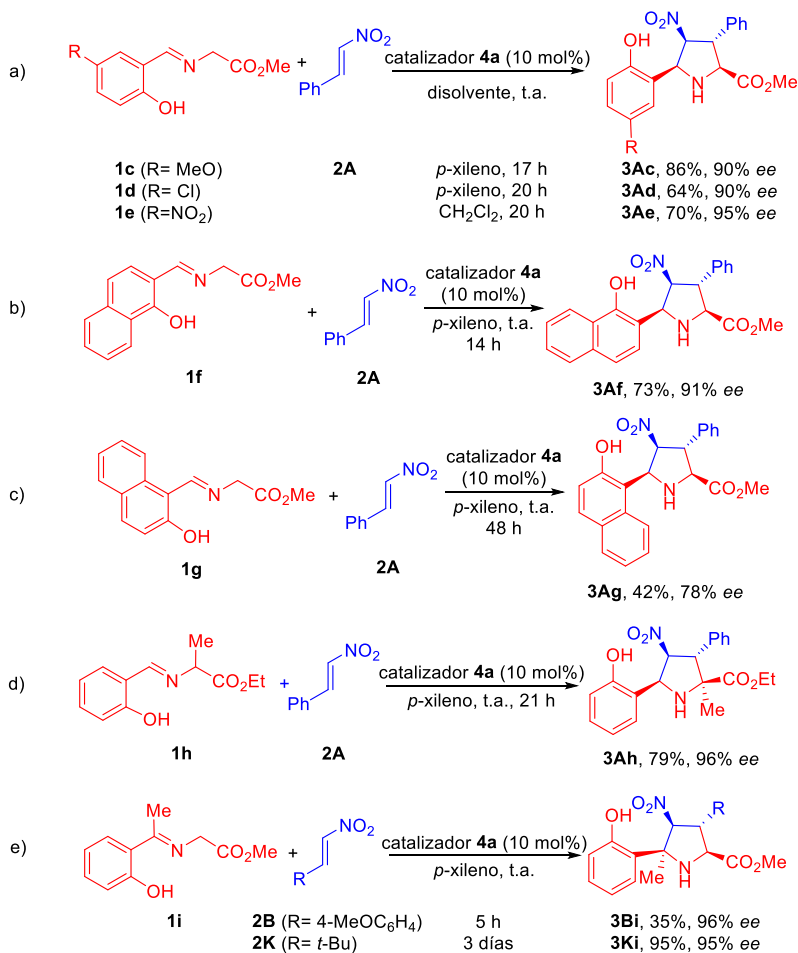
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a una escala de 0.2 mmol de **1b** y 0.1 mmol de **2** en 0.2 ml de *p*-xileno. ^b Rendimiento tras purificación del producto por cromatografía flash. ^c Determinado por análisis del crudo de reacción por ¹H RMN. ^d Determinado por SFC. ^e Reacción realizada a escala 2.0 mmol con un 20 mol% de catalizador **4a**.

La configuración absoluta de las pirrolidinas obtenidas se determinó de forma inequívoca por difracción de rayos-X a partir de los cristales del compuesto **3Db**, siendo la configuración asignada 2*S*, 3*R*, 4*S* y 5*S* (derecha, esquema de la Tabla 20).¹²⁶ Los resultados obtenidos demuestran la relevancia de la activación intramolecular, la cual permite llevar a cabo reacciones organocatalizadas de iluros de azometino monoactivados con nitroestirenos, con altos excesos enantioméricos y rendimientos, además de una completa selectividad *endo*. Los valores tan altos de estereoselectividad contrastan con los obtenidos en trabajos anteriores, los cuales eran de bajos a moderados.^{119,120,121}

Una vez estudiado el alcance de la reacción respecto al dipolarófilo, se procedió al estudio de éste partiendo de diferentes iminas. Inicialmente, se estudió la reacción con iminas que portaban sustituyentes dadores (MeO, **1c**) y atractores de electrones (Cl y NO₂, **1d** y **1e**, respectivamente) en el anillo aromático (ecuación a, Esquema 62), obteniéndose excelentes valores de enantioselectividad. También se observó que la reacción con la imina derivada del 1-hidroxinaftilo **1f** (ecuación b, Esquema 62) dió lugar al aducto deseado **3Af** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, sin embargo, la cicloadición con el 2-hidroxinaftilo **1g** no dio resultados tan buenos, dando lugar a la pirrolidina **3Ag** con un rendimiento del 42% y un exceso enantiomérico del 78% (ecuación c, Esquema 62). La reacción también funcionó de forma satisfactoria con el iluro **1h** que presentaba un sustituyente metilo en el C α (ecuación d, Esquema 62), permitiendo la formación de la pirrolidina con un centro cuaternario, con un 79% de rendimiento y un 96% de exceso enantiomérico. Otro resultado interesante fue la obtención de las pirrolidinas **3Bi** y **3Ki** por reacción con la cetimina **1i**, ya que presenta mayor impedimento estérico y es más susceptible de sufrir enolización (ecuación e, Esquema 62). Ambas pirrolidinas poseedoras de un centro cuaternario bencílico fueron obtenidas tras varios días de reacción con

¹²⁶ Las coordenadas de la estructura de Rayos-X están depositadas en CCDC: 1524291.

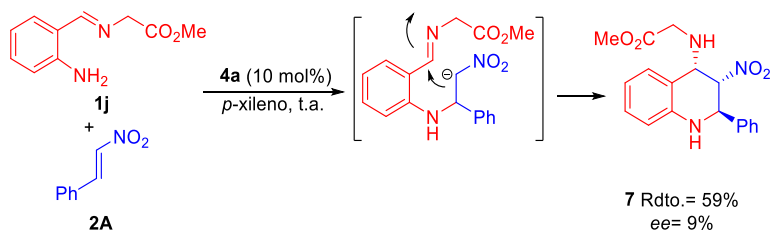
excelentes enantioselectividades, pero con rendimientos de moderados a buenos (35% y 95% para **3Bi** y **3Ki**, respectivamente).



Esquema 62

Finalmente, para comprobar si otros grupos funcionales diferentes del grupo hidroxilo podrían activar al precursor del dipolo mediante enlace de hidrógeno, se sintetizó la imina **1j**, la cual portaba un sustituyente amino en el

anillo aromático, y se estudió su reacción con el β -nitroestireno **2A**. Como puede observarse en el Esquema 63, la reacción de **1j** con **2A** rindió el aza-cromeno **7**, que provenía de un ataque nucleófilo de la amina al nitroalqueno, con un exceso enantiomérico casi nulo. Este resultado nos podría indicar que no se estaba formando el enlace de hidrógeno intramolecular, y por consiguiente, no se formaba el iluro.



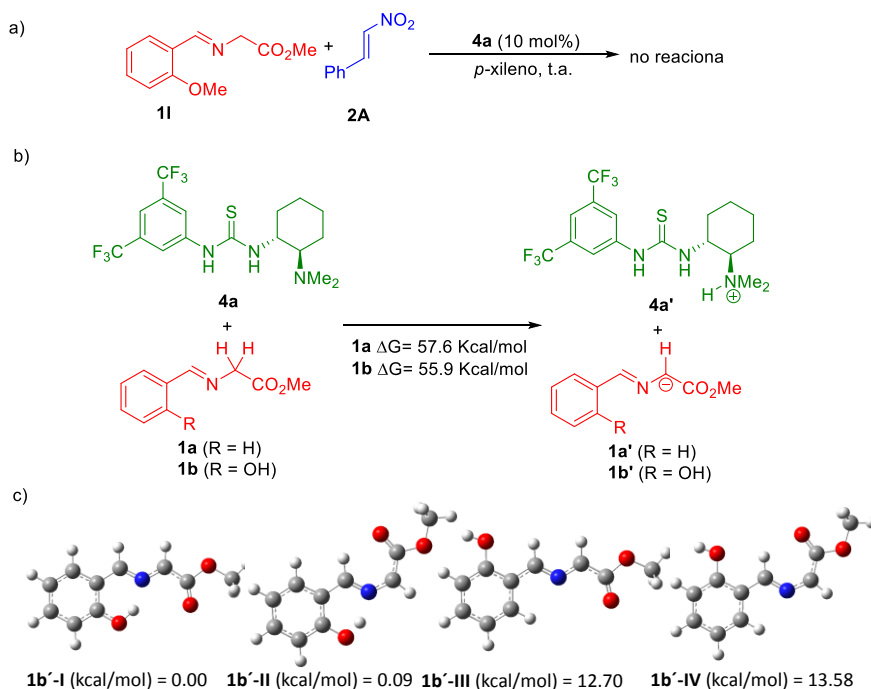
Esquema 63

Adicionalmente, llevamos a cabo la síntesis de las dihidrocinmarinas **6** (Esquema 64) a partir de los α -cetofosfonatos β,γ -insaturados **5**, a través de un proceso de cicloadición 1,3 dipolar y posterior formación del anillo de lactona por el ataque nucleófilo intramolecular realizado por el OH. Así, se pudieron sintetizar las estructuras de 3,4-dihidrocinmarinas **6**, con buenos rendimientos y moderados a excelentes excesos enantioméricos. La configuración absoluta de estos compuestos fue determinada a partir de la sal hidrociorada de **6Bk** (**6Bk·HCl**) (véase arriba derecha, Esquema 64).¹²⁷

¹²⁷ Las coordenadas de la estructura de Rayos-X están despositadas en CCDC: **6Bk** (1549689) **6Bk·HCl** (1588499).



Con el fin de proponer un mecanismo de reacción razonable, se realizaron una serie de experimentos adicionales y cálculos teóricos. Lo primero que estudiamos fue la importancia que podría tener la formación del enlace de hidrógeno intramolecular para que la reacción tuviera lugar, ya que como vimos anteriormente, la reacción con la imina **1a**, carente de grupo hidroxilo, no se producía (Tabla 19). Así, cuando se llevó a cabo la reacción de la imina **1l**, la cual presenta un grupo metoxilo que le confiere la misma característica electrónica que un grupo OH, pero no puede formar el enlace de hidrogeno intramolecular, la reacción no tuvo lugar con el nitroestireno **2A**, recuperándose los materiales de partida inalterados (ecuación a, Esquema 65). Este ensayo junto a los anteriores, ponen de manifiesto que la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular permite la activación sobre el carbono metilénico incrementando la acidez de sus hidrógenos y por consiguiente, aumentando las posibilidades de formación del iluro en presencia del catalizador de Takemoto.



Esquema 65

Habiendo confirmado que la formación del enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo en *orto* y el nitrógeno imínico es realmente necesario para aumentar la reactividad de las iminas **1b-k**, en colaboración con el profesor Sergio Díaz Tendero de la Universidad Autónoma de Madrid, se realizó el estudio conformacional por DFT del iluro **1b'** (ecuación c, Esquema 65).¹²⁸ Como

¹²⁸ La optimización geométrica se realizó con el funcional M06-2x en combinación con la base 6-31g(d,p) incluyendo el parámetro de corrección experimental D3 para incluir las fuerzas de Van der Waals. Las frecuencias armónicas y correcciones termodinámicas fueron calculadas al mismo nivel. Los valores de energía final calculados con mayor precisión se realizaron sobre las geometrías obtenidas con el mismo funcional y con una base más larga (6-31++G(d,p)), incluyendo el efecto del disolvente (*p*-xileno) con el modelo de solvatación SMD. Todas las simulaciones se realizaron usando el programa Gaussian09. Para más detalles ver la *Experimental Part* (4.4).

puede observarse, los dos isómeros más estables son el **1b'-I** y el **1b'-II** ya que, en ambos, se forma un enlace de hidrógeno intramolecular. Sin embargo, en los otros dos conformeros posibles, donde no existe el enlace de hidrógeno, la energía es mayor, siendo estos dos isómeros, **1b'-III** y **1b'-IV**, mucho más inestables, con una diferencia de energía de unas 13 kcal/mol. Con estos datos de estabilidad se puede concluir que la conformación preferente que adopta el iluro es la **1b'-I**, la cual debe ser la adecuada para coordinarse con el catalizador de tiourea de Takemoto. Además, la presencia del grupo OH produce una disminución de la energía de desprotonación de la imina **1a** frente a **1b** ($\Delta G = 57.6$ frente a 55.9 kcal/mol) (ecuación b, Esquema 65). Esto podría explicar la mayor reactividad de la imina **1b**, ya que la desprotonación juega un papel importante en el mecanismo de reacción como se explicará más adelante.

Un resultado también a considerar fue el obtenido en la reacción con la 2-hidrox-naftil-imina **1g** (ecuación c, Esquema 62), ya que fueron necesarios dos días de reacción para dar lugar a un bajo rendimiento (42%) y a un exceso enantiomérico moderado (78%). En este caso se realizó un análisis de Bader-QTAIM,¹²⁹ el cual indicó la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular (véase parte experimental 4.4). Por tanto, no debe considerarse solamente la activación por enlace intramolecular (termodinámica), sino que también ha de considerarse su interacción con el catalizador (cinética), la cual debe de tener un papel relevante en el proceso.

Posteriormente, llevamos a cabo el estudio del mecanismo de reacción entre el nitroalqueno **2A**, el iluro de azometino **1b'-I** y el catalizador **4a** mediante cálculos de DFT (Figura 16).¹²⁸

¹²⁹ a) R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Clarendon Press, Oxford, 1990; b) R. Bader, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 893.

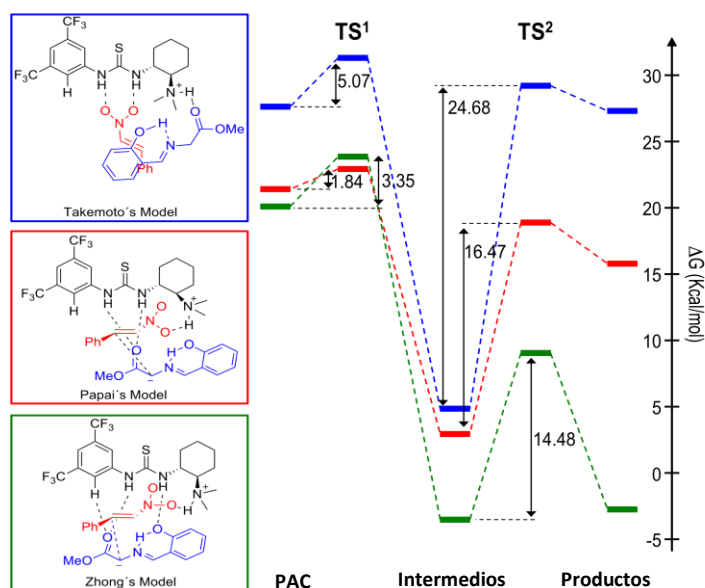


Figura 16. Perfil energético para la aproximación endo de los tres modelos estudiados (valores calculados en kcal/mol). Las energías relativas de Gibbs son para los reactivos separados (**4a+1b'+2A**). Para la aproximación exo ver Experimental Part 4.4

Para ello, se consideraron tres modelos diferentes de interacción entre los reactivos y el catalizador, basándonos en los modelos propuestos por Takemoto,¹³⁰ Papai¹³¹ y Zhong,¹³² tanto para la aproximación *endo* como para la aproximación *exo*. En cada caso, fueron calculadas las energías del complejo de pre-asociación (PAC, por las siglas en inglés: pre-association complex),¹³³ de los

¹³⁰ a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119; b) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12672.

¹³¹ A. Hamza, G. Schubert, T. Sóos, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13151.

¹³² B. Tan, Y. Lu, X. Zeng, P. J. Chua, G. Zhong, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2682.

¹³³ Estudio de la importancia de los complejos de pre-asociación en aminocatálisis: E. Arpa, M. Frías, C. Alvarado, J. Alemán, S. J. Díaz-Tendero, *Mol. Cat. A.*, **2016**, 423, 308.

intermedios y de los productos (aún conectados al catalizador). Mientras que en el modelo de Takemoto, el nitroalqueno se coordina por el grupo nitro directamente con los NH del catalizador de tiourea, en el modelo de Papai y en el modelo de Zhong la tiourea interactúa con el carbonilo del iluro de azometino. Adicionalmente, en el tercer y último modelo considerado (modelo de Zhong) se muestra una interacción adicional de enlace de hidrógeno entre el grupo arilo del catalizador **4a** y el iluro de azometino.

El modelo de Zhong guarda ciertas similitudes con el de Papai, tanto en la orientación del dipolarófilo como que, en ambos modelos, el dipolo es el que está coordinado a la unidad de tiourea del catalizador. En primer lugar, se obtuvieron la geometría y la energía relativa del complejo de preasociación (PAC) para las seis aproximaciones diferentes, tres *endo* y tres *exo*. En el caso de las aproximaciones *exo*, los valores de las barreras energéticas de la primera etapa de reacción, es decir, la formación del enlace C-C, fueron realmente bajas (1.34-2.82 Kcal/mol). Sin embargo, para la segunda barrera, los intermedios generados para los tres modelos *exo* diferentes no mostraron la conformación adecuada necesaria para formar el segundo enlace C-C (ataque a la imina), porque el intermedio nitronato no estaba orientado adecuadamente y, por tanto, estaba demasiado lejos para producir la reacción de ciclación (véase Experimental Part 4.4 para más detalles). En el caso de las aproximaciones *endo*, las energías para la formación del enlace C-C en el PAC una vez unidos el iluro de azometino y el nitroalqueno al catalizador (TS¹) también fueron muy bajas (Figura 16). Una vez formado el primer enlace en esta aproximación, la segunda etapa era favorable para los tres intermedios ya que estos poseían la orientación adecuada para la formación del segundo enlace C-C. En el caso del modelo de Takemoto, se obtuvo una mayor barrera energética (TS²= 24,68 kcal/mol) y además, este modelo daba lugar a la formación del enantiómero opuesto, lo cual no era compatible con los resultados obtenidos experimentalmente. En el caso del modelo de Zhong, mientras que la primera barrera (TS¹= 3,35 kcal/mol) resultó ser más alta que en

el caso del modelo de Papai ($TS^1 = 1.84$ kcal/mol), se encontró que la segunda barrera era menor ($TS^2 = 14.48$ y 16.47 kcal/mol, respectivamente). Además, tanto el intermedio como el producto (todavía unido al catalizador) encontrados en el modelo de Zhong eran termodinámicamente más estables. Aunque ambos modelos son viables, la menor energía de la segunda barrera energética del modelo de Zhong, la convertía en el modelo mecanístico más probable. Además, las simulaciones mostraron que el modelo de Zhong era el único cuyo intermedio se encontraba por debajo de la energía de los reactivos por separado (**4a**+**1b'**+**2A**), confirmando así el mecanismo propuesto.

Por otra parte, el análisis de Bader¹²⁹ realizado para los tres PACs mostró que solo en el modelo de Zhong se observaba un enlace de hidrógeno intermolecular entre la tiourea **4a** y el grupo OH del iluro **1b'** (véase Experimental Part 4.4). Este enlace de hidrógeno intermolecular produce una estabilización adicional al PAC, aumentando aún más la reactividad del iluro de azometino (véase Experimental Part 4.4). En la Figura 17 se presenta la densidad electrónica del enlace de hidrógeno intramolecular (ρ_{NH}) en el punto crítico del enlace, junto con las distancias N-H y O-H, que en los casos de los modelos de Papai y Takemoto, el valor de la ρ_{NH} aumentó ligeramente, con respecto a **1b'** (de 0.058 a 0.066 y 0.069) y la distancia N-H disminuyó en ambos casos a 0.07 Å. Sin embargo, en el caso del modelo de Zhong, la presencia de un enlace de hidrógeno intermolecular adicional entre el iluro **1b'** y el catalizador **4a** (véase Experimental Part 4.4 para el análisis completo de Bader) provocó un aumento sustancial de la fuerza del enlace NH intramolecular ($\rho_{NH} = 0.082$) y como consecuencia un acortamiento notable de la distancia NH (de 1.67 Å en **1b'** a 1.53 Å en el modelo de Zhong).

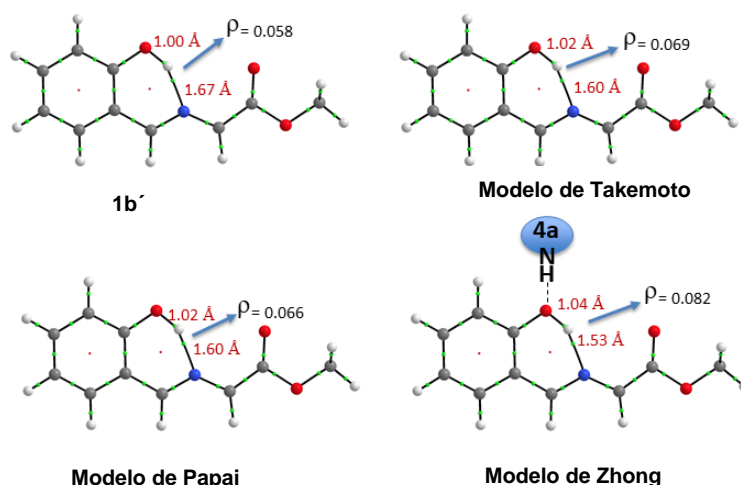


Figura 17. Densidad electrónica en el punto crítico de enlace y distancias N-H/O-H. En el caso del modelo de Zhong, el enlace de hidrógeno adicional con el catalizador se ha mostrado como Cat-**4a**.

Estos enlaces de hidrógeno, intermoleculares e intramoleculares consecutivos, son capaces de estabilizar la carga negativa en la posición en α al grupo carbonilo y pueden considerarse como uno de los factores principales que favorecen el modelo de Zhong con respecto a los de Takemoto y Papai.

Por último, en la Figura 18 se muestran los dos estados de transición (TS^1 y TS^2) del modelo de Zhong. Una vez que se forma el primer enlace C-C (izq., línea azul, 3.36 Å), el nitronato intermedio generado se queda orientado adecuadamente: los enlaces de hidrógeno (1.81 Å) entre el fragmento de tiourea con el dipolo y el amonio con el nitroestireno, así como con el grupo hidroxilo, favorecen la ciclación para formar el segundo enlace C-C (drcha., línea azul, 2.13 Å), dando lugar finalmente a la formación del compuesto deseado.

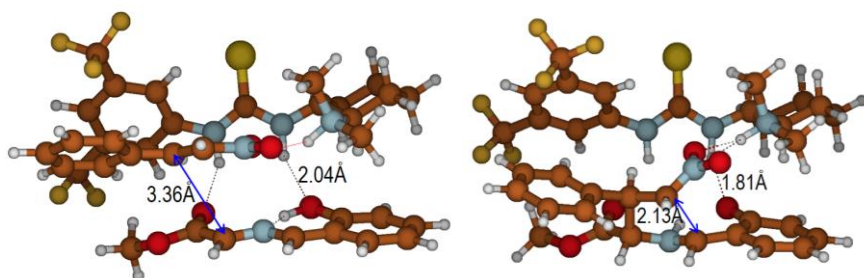
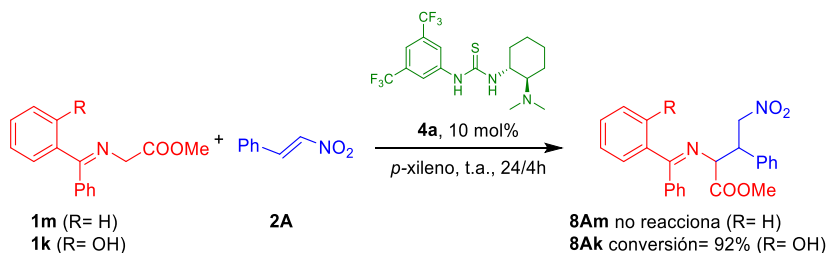


Figura 18. Estados de transición (*izq.-TS¹* e *drcha.-TS²*) y distancias seleccionadas en el modelo de Zhong.

Parte B: *Uso de la 2-dihidroxibenzofenona como auxiliar químico para la activación de cetiminoésteres en reacciones asimétricas de adición a nitroalquenos catalizadas por una tiourea bifuncional.*

3.4. Búsqueda de las condiciones idóneas para la síntesis organocatalítica enantioselectiva de derivados de γ -amino- α -aminoácidos

Inicialmente, y a modo de prueba de concepto, realizamos un ensayo con la cetimina **1m** que no posee el grupo hidroxilo, utilizando las mejores condiciones que habíamos encontrado anteriormente en las reacciones con las aldiminas (Esquema 66). De nuevo encontramos que tras 24h de reacción recuperamos los materiales de partida inalterados. Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con la cetimina **1k** (R= OH), utilizando las mismas condiciones que con la cetimina **1m**, la reacción transcurrió con un 92% de conversión en tan solo 4 horas de reacción dando lugar a la formación del aducto Michael **8Ak** deseado (Esquema 66). Estos resultados preliminares nos indicaron de nuevo que, la presencia del grupo hidroxilo, provocaba un cambio drástico en la reactividad de las cetiminas.

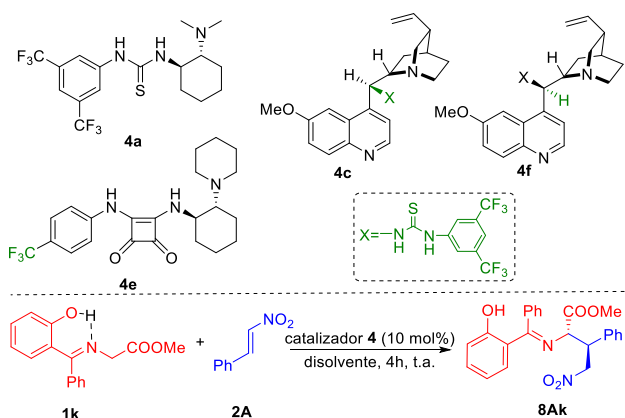


Esquema 66

Posteriormente se llevó a cabo la búsqueda de las mejores condiciones de reacción (Tabla 21). Inicialmente, se estudió la reacción con diferentes catalizadores comerciales de tiourea y escuaramida (**4a** y **4e**, respectivamente), además de tioureas de cinchona (**4c** y **4f**) (entradas 1-4, Tabla 21), utilizando

diclorometano como disolvente para favorecer la disolución completa del catalizador de escuaramida **4e**.

Tabla 21. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de **8Aj**.^a



Entrada	Cat.	Disolvente	Conversión ^b	r.d. ^b	ee (%) ^c
1	4a	CH ₂ Cl ₂	100	90:10	97
2	4e	CH ₂ Cl ₂	10	80:20	n.d. ^d
3	4c	CH ₂ Cl ₂	89	92:8	95
4	4f	CH ₂ Cl ₂	100	95:5	97
5	4a	<i>p</i> -Xileno	92	92:8	95
6	4a	DCE	100	88:12	96
7	4a	Et ₂ O	84	85:15	96
8	4a	THF	83 ^e	>98:2	96
9	4a	CH ₃ CN	94	90:10	96
10	4a	MeOH	52	91:9	74

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.2 mmol de **1k**, 0.24 mmol de **2A**, 10 mol% de catalizador **4** en 0.4 mL del disolvente indicado. ^b Determinado mediante análisis por ¹H RMN. ^c Determinado por SFC. ^d No determinado. ^e Conversión total tras 8 h de reacción.

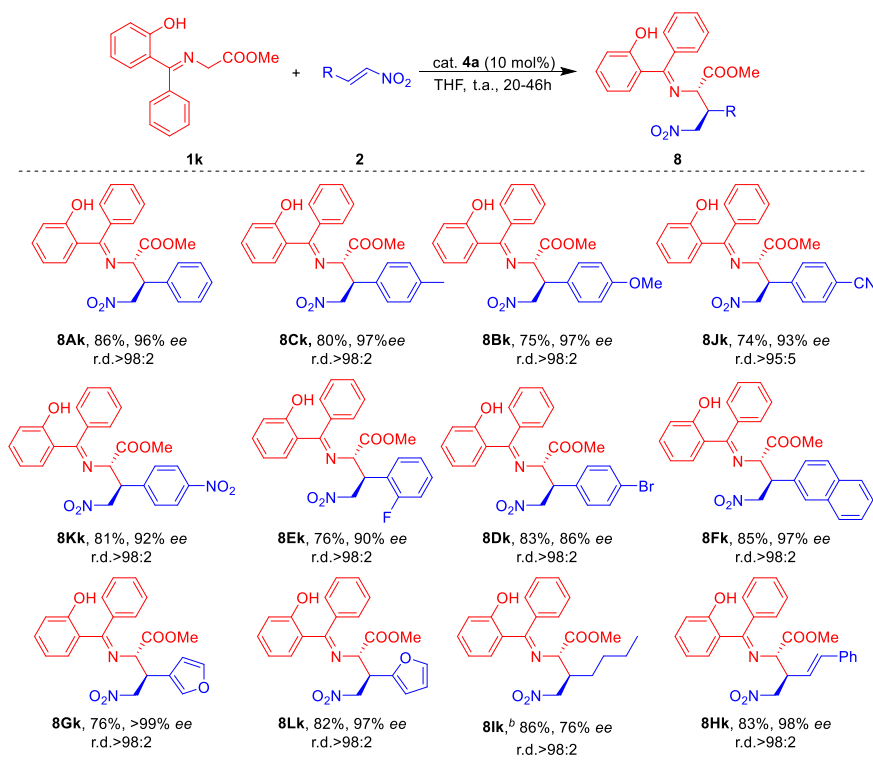
En el caso de los catalizadores derivados de tiourea se obtuvieron resultados muy similares y positivos ($ee > 95\%$, entradas 1 y 3-4, Tabla 21). Sin embargo, con el catalizador de escuaramida **4e** se obtuvo como resultado una conversión muy baja (entrada 2, Tabla 21), por lo que quedó descartado. Con estos datos, decidimos proseguir la búsqueda de las condiciones de reacción con el catalizador comercial de Takemoto **4a**, a pesar de que con este no se obtuvieron los mejores resultados de diastereoselectividad. A continuación, se estudio el efecto del disolvente. El empleo de *p*-xileno o 1,2-dicloroetano (DCE), condujo a resultados similares de enantioselectividad y conversión (entradas 5 y 6, Tabla 21) a las obtenidas con el DCM, mientras que el uso de disolventes polares tales como CH_3CN y MeOH produjeron peores resultados (entradas 9 y 10, Tabla 21). Hay que destacar que el uso de metanol, un disolvente que puede formar enlaces de hidrógeno, dio lugar a rendimientos y selectividades muy bajas, indicando que debe de interferir en las interacciones, por enlace de hidrógeno, entre el catalizador y los reactivos, disminuyendo por tanto la efectividad del catalizador. Curiosamente, el uso de disolventes etéreos proporcionó buenos resultados, especialmente con el THF, que rindió el producto **8Ak** como un solo diastereoisómero y con un 96% de ee (entradas 7 y 8, Tabla 21). La conversión obtenida con el THF fue solo del 83% después de 4 horas, aunque se pudo lograr una conversión total prolongando el tiempo de reacción hasta las 8 horas (entrada 8, Tabla 21).

3.5. Alcance de la reacción

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de reacción (entrada 8, Tabla 21), se procedió al estudio del alcance de la reacción (Tabla 22 y Tabla 23). En primer lugar, se estudió la influencia de la presencia de sustituyentes de distinta naturaleza en el anillo aromático del nitroalqueno, además del uso de nitroderivados con cadenas alifáticas o conjugadas. Los resultados obtenidos cuando en el anillo aromático estaban presentes sustituyentes dadores y

atractores de electrones en *para* (**8Ck**, **8Bk**, **8Jk**, **8Kk**, Tabla 22) fueron bastante similares, dando lugar a los aductos Michael con buenos rendimientos (74-81%) y excelentes excesos enantioméricos (92-97%).

Tabla 22. Alcance de la reacción de la cetimina **1k** con diferentes nitroalquenos **2**.^a

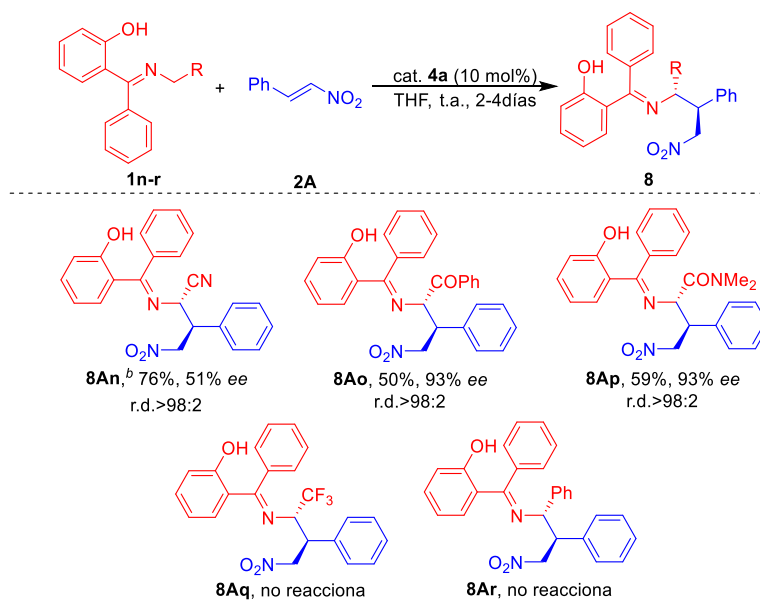


^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.2 mmol de cetimina **1k**, 0.24 mmol de los nitroalquenos **2A-L** y un 10 mol% de catalizador **4a** en 0.4 mL de THF. El exceso enantiomérico de **8** se determinó por SFC. El ratio diastereomérico fue determinado por ¹H RMN. Los rendimientos dados son tras purificación por cromatografía flash. ^b Tiempo de reacción: 4 días.

Además, los resultados para los derivados halogenados en posiciones *para* y *orto* del anillo aromático fueron similares (**8Dk** y **8Ek**, Tabla 22). La reacción también fue compatible con nitroalquenos con grupos voluminosos como el 2-

naftilo (**8Fk**, Tabla 22) y heterociclos unidos en las diferentes posiciones 3 y 2 del anillo de furilo (**8Gk** y **8Lk**, Tabla 22), obteniéndose los correspondientes aductos con altos rendimientos y excelentes enantioselectividades. Por otro lado, la sustitución del anillo aromático por una cadena alifática también dio lugar a la formación del producto deseado **8Ik**, aunque con excesos enantioméricos moderados y requiriendo de tiempos de reacción más largos (4 días). El uso de un nitroalqueno con un doble enlace conjugado condujo al producto **8Hk** (Tabla 22) con un rendimiento del 83% y un exceso enantiomérico del 98%. A continuación, se analizó la influencia de la naturaleza del grupo atractor de electrones en la cetimina (Tabla 23).

Tabla 23. *Uso de diferentes grupos activantes en la cetimina.^a*



^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 0.2 mmol de cetimina **1n-r**, 0.24 mmol de nitroalqueno **2A** y 10 mol% de catalizador **4a** en 0.4 mL de THF. ^b Rendimiento calculado a partir del material recuperado

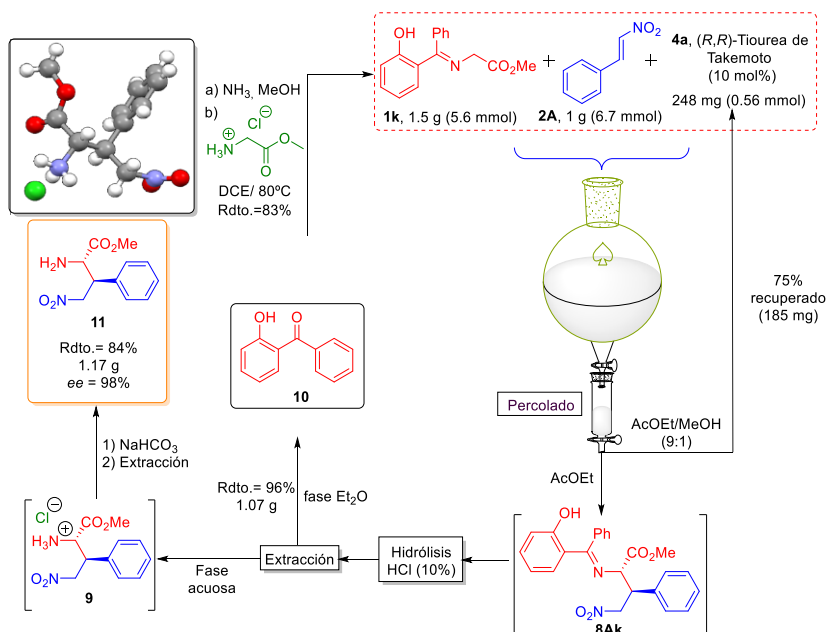
La reacción con el derivado de nitrilo **1n** permitió obtener el compuesto final **8An** con un moderado exceso enantiomérico. Sin embargo, el uso de los derivados **1o** y **1p**, con una cetona y una amida, respectivamente, dio como resultado un mejor exceso enantiomérico (ambos con un 93% de *ee*). La utilización de un CF₃ o un fenilo en vez del éster (**1q** y **1r**) no dio lugar a la formación de los productos correspondientes **8Aq** y **8Ar**, observando solo los materiales de partida inalterados en el crudo de reacción (Tabla 23).

3.6. Escalado de la reacción y estudio de la reutilización del auxiliar químico y del catalizador

Una vez estudiado el alcance de la reacción y, teniendo en cuenta que los productos obtenidos tienen gran interés como se comentó en la introducción, creímos conveniente estudiar la escalabilidad de nuestra metodología, así como la capacidad de reciclado de la hidroxiketona y del catalizador **4a** (Esquema 67). La reacción se realizó a escala de 5.6 mmol, necesitando 22h para obtener conversión total. A través de un sencillo y rápido percolado del crudo de reacción se obtuvo, por un lado, la cetimina **8Ak** (*ee*= 98%) y, por otro lado, el catalizador **4a**, el cual, fue recuperado con un rendimiento del 75% (derecha, Esquema 67). Posteriormente, el compuesto **8Ak** fue hidrolizado en condiciones ácidas suaves con HCl (10%), y tras una sencilla extracción, se pudo recuperar la hidroxibenzofenona **10**, con un rendimiento del 96%. El hidrocloreuro del aminoácido **9**, el cual se encontraba en la fase acuosa, fue desprotonado con NaHCO₃, dando lugar al aminoácido libre **11** (izquierda, Esquema 67). La configuración absoluta de los centros estereogénicos del hidrocloreuro **9** pudo ser asignada inequívocamente como 2*S*, 3*S* (izquierda, arriba, Esquema 67) por análisis cristalográfico de difracción de rayos X.¹³⁴ La configuración absoluta de todos los compuestos obtenidos se asignó por analogía a la de **9**, teniendo en

¹³⁴ Las coordenadas de la estructura de Rayos-X están depositadas en CCDC: 1582030.

cuenta que la obtención de todos ellos debe seguir el mismo curso estereoquímico.



Esquema 67

3.7. Estudio del mecanismo de reacción y el efecto de los sustituyentes en el iluro **1** en la acidez de los hidrógenos metilénicos

El estudio del mecanismo de la reacción entre el nitroalqueno **2A** con el iluro de azometino **1k** catalizada por el catalizador bifuncional **4a** se realizó mediante cálculos DFT¹³⁵ (véase Computational Data para detalles). Para comprender la falta de reactividad de los tres nucleófilos **1m**, **1q** y **1r** en comparación con **1k**, **1n**, **1o** y **1p** (Figura 19), se consideró el equilibrio ácido-base en el que se transfiere el protón de la cetimina **1** al catalizador **4a**, formándose el

¹³⁵ M.J. Frisch, et al. Gaussian 09, revisión B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

complejo **8A** unido por enlaces de hidrógeno (derecha, Figura 19).¹³⁶ Los valores de la energía libre relativa de Gibbs (ΔG) del proceso de transferencia de protón en equilibrio se presentan en la Figura 19 (izquierda). Con estos valores de energía libre se trató de racionalizar el efecto de los distintos grupos activantes en la acidez de las cetiminas **1** en el proceso de formación del complejo **8A**. La ΔG de **1k** (cetimina con COOMe y el grupo *o*-OH) es 5.9 kcal/mol menor que **1m** (cetimina con COOMe sin el grupo *o*-OH), lo que demuestra la importancia del enlace de hidrógeno intramolecular para aumentar la acidez de las cetiminas. De los resultados obtenidos experimentalmente se puede deducir que los iluros que presentan sustituyentes que poseen tanto efecto -M como -I: CPh (**1o**), CN (**1n**), CONMe₂ (**1p**) y CO₂Me (**1k**), son los que presentan una menor ΔG (mayor acidez), sin embargo, los que poseen solo efecto -I: CF₃ (**1q**) o solo efecto -M: Ph (**1r**) producen un incremento de ΔG (menor acidez). En consecuencia, estos últimos casos (**1r** y **1q**) no dan lugar a ninguna reacción. Por tanto, se puede considerar que se necesita una combinación de dos factores para aumentar la acidez de la molécula: el enlace de hidrógeno intramolecular (C=N---HO-Ar) y los sustituyentes apropiados en la cetimina **1** (grupo con ambos efectos -I y -M a la vez).

¹³⁶ También hemos considerado la coordinación según el modelo de Takemoto: a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13151; sin embargo, se encontró que las barreras termodinámica y cinética fueron mayores que en el modelo de Pápai y Zhong; b) A. Hamza, G. Schubert, T. Slos, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13151; c) B. Tan, Y. Lu, X. Zeng, P. J. Chua, G. Zhong, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2682.

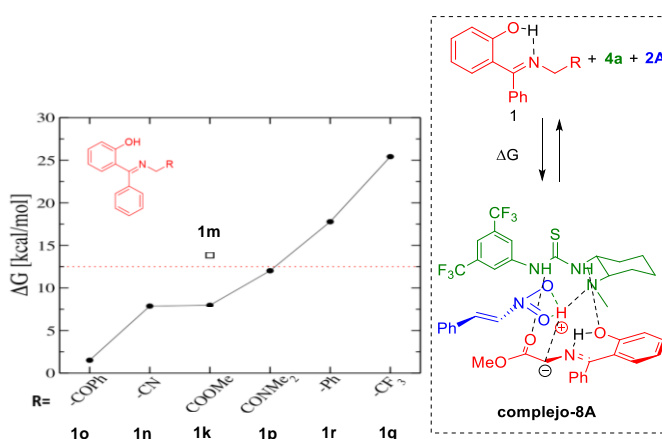


Figura 19. ΔG del proceso de transferencia de protón con diferentes nucleófilos.

A continuación, procedimos al estudio del mecanismo y de los estados de transición de la reacción entre **1k** y **2A** catalizada por **4a**. En primer lugar, hay que decir que la reacción transcurre a través de dos etapas: transferencia del protón en α de la cetimina al catalizador que conduce a la formación del iluro, seguida de la formación del enlace C-C (arriba, Figura 20). El primer estado de transición consiste en la migración directa del protón desde la cetimina **1k** hasta el catalizador **4a**. La posición relativa del nitroalqueno **2A** influye en la posición relativa del protón, ya que el grupo nitro asiste a la migración del protón desde la cetimina hasta la amina del catalizador. Como puede observarse, este proceso es el más energético y por tanto es el que determina que la reacción tenga o no lugar (etapa limitante) (abajo, Figura 20). La Figura 20 también muestra que los enlaces de hidrógeno son fundamentales para la correcta orientación de la cetimina **1k** con el catalizador **4a**, permitiendo que se lleve a cabo la transferencia del protón. Por otro lado, la segunda etapa de reacción, que consiste en la formación del enlace C-C, tiene una menor barrera energética (abajo, Figura 20) y por tanto, una vez que la primera etapa tiene lugar, se produce la formación del enlace C-C. Esta etapa implica una reorientación de los tres anillos aromáticos ubicados en

catalizador, electrófilo y nucleófilo, mediante un proceso de reordenamiento coordinado a través de la rotación de los diferentes ángulos diedros.

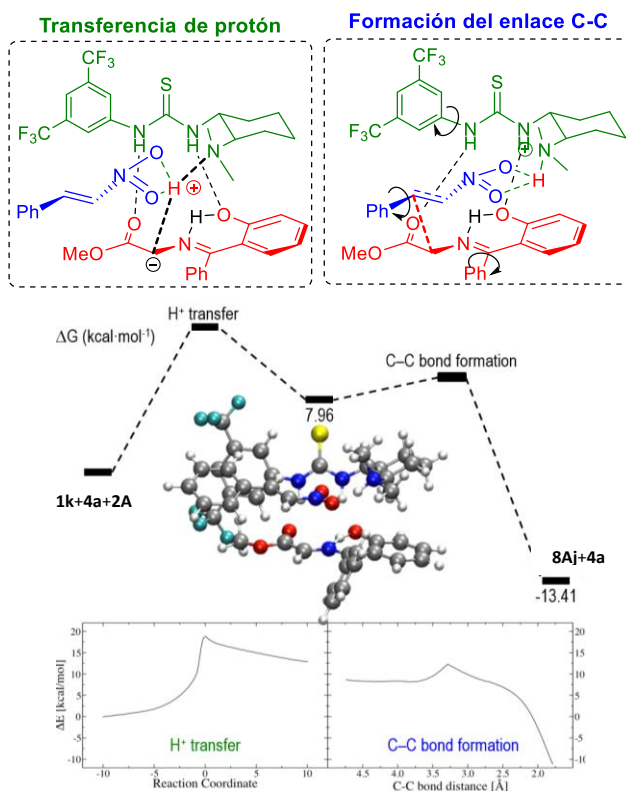


Figura 20. ΔG y perfil de energía de los dos pasos del mecanismo.

Por último, hay que destacar que no se produce una reacción posterior de ciclación por ataque del nitronato al carbono de la cetimina debido a que la orientación resultante de la segunda etapa que adquiere el anillo de fenilo produce el bloqueo de esta adición y, por tanto, no se forma el anillo de pirrolidina. En esta etapa, la coordinación del catalizador **4a** con la cetimina **1k**, que actúa como nucleófilo, es también crucial en la estereoquímica del producto

resultante.¹³⁷ Por lo tanto, puede decirse que la etapa limitante de la reacción es la etapa de transferencia de protones, ya que contiene una barrera energética más alta que la etapa de formación del enlace C-C (ver Figura 20).

3.8. Conclusiones a la reacción entre las aldi/cetiminas 1 y los nitroalquenos 2

Como conclusiones a este capítulo podemos decir que:

- 1) Se han podido sintetizar pirrolidinas con cuatro centros estereogénicos con elevados rendimientos, excesos enantioméricos y con total selectividad *endo*, a través de una reacción de cicloadición 1,3 dipolar organocatalizada con iluros de azometino monoactivados y usando catalizadores de tiourea bifuncionales.
- 2) Por otro lado, ha sido posible la síntesis efectiva enantioselectiva de derivados de γ -amino- α -aminoácidos mediante adición de Michael de cetiminas monoactivadas a nitroalquenos, con buenos rendimientos y enantioselectividades empleando también un catalizador bifuncional de tiourea.
- 3) La presencia del grupo hidroxilo en posición *orto* del anillo de la aldimina o cetimina provoca la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular con el nitrógeno de la cet/imina que hace que aumente la acidez de los protones metilénicos y posibilite la formación del iluro.
- 4) Adicionalmente, se han realizado cálculos DFT a partir de los cuales se ha confirmado que el enlace intramolecular y que el modelo de Zhong son plausibles para explicar esta reacción.

¹³⁷ En el caso de suceder el ataque de la cetimina por la otra cara proquiral del nitroalqueno **2A**, éste se vería dificultado por el fuerte impedimento estérico formado por los anillos de arilo del nitroalqueno y el catalizador **4a**. Esto explicaría la razón de los bajos valores de enantioselectividad obtenidos con los sustituyentes alquílicos **8lj** (Tabla 22).

4. Experimental Part

The Experimental Part has been maintained as the original one for the publication.

4.1. Materials

The solvents employed in the reactions were used without any further purification. The reactions were carried out in vials and stirred with a magnetic bar without inert atmosphere. Commercially available reagents and catalyst were used without further purification. Racemic samples were prepared from a 1:1 mixture of compounds obtained using catalyst (*S,S*)-**4a** or (*R,R*)-**4a**, respectively. Aldimines **1a**,^{138a,b} **1b**,^{138c} **1l**,^{4,138a} aromatic,^{139a} alkenyl,^{139b} aliphatic,^{139c} and β,β -disubstituted^{139d} nitroalkenes **2**, ketophosphonates **5**,^{74c} and catalysts (*S*)-**4b-c** and (*S*)-**4f**,⁵⁴ and **4d**¹⁴⁰ were synthesized following literature procedures.

4.2. Employed techniques

4.2.1. Nuclear Magnetic Resonance: NMR

NMR spectra were acquired on a Bruker 300 spectrometer, running at 300, 76 and 282 MHz for ¹H, ¹³C and ¹⁹F, respectively. Chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to residual solvent signals (CDCl₃, 7.26 ppm for ¹H NMR and 77.00 ppm for ¹³C NMR). ¹³C NMR spectra were acquired on a broadband decoupled mode. The following abbreviations are used to describe peak patterns

¹³⁸ a) D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7791; b) Spectroscopic data are in agreement with the published data: S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 5364; c) K. Amornraksa, R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kemp, V. Sridharan, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1987**, 2285.

¹³⁹ a) A. Côté, V. N. G. Lindsay, A. B. Charette, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 85; b) J. M. Rodríguez, M. D. Pujol, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2629; c) B. M. Trost, C. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2438; d) E. Martinelli, A. C. Vicini, M. Mancinelli, A. Mazzanti, P. Zani, L. Bernardi, M. Fochi, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 658.

¹⁴⁰ W. Yang, D.-M. Du, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5450.

when appropriate: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), sept (septuplet), m (multiplet), br (broad).

4.2.2. Mass Spectrometry: MS/ High Resolution Mass Spectrometry

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were acquired on a spectrometer QSTAR (ABSciex) using electrospray (TOF-ESI+) technique in Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) of Universidad Autónoma de Madrid or on an Agilent Technologies 5977B MSD using electrospray (ESI) making use of the MassWorks software ver. 4.0.0.0. (Cerno Bioscience) for the formula identification. MassWorks is a MS calibration software, which calibrates for isotope profile as well as for mass accuracy allowing highly accurate comparisons between calibrated and theoretical spectra.¹⁴¹ Obtained data are expressed in mass/charge (m/z) units.

4.2.3. Supercritic Fluid Chromatography (SFC)

The enantiomeric excess (*ee*) of the products were determined by SFC using mixtures of supercritical CO₂ and methanol and Chiralpak IA, IB, IB-3, IC, ID, IG-3 columns as chiral stationary phases. All the measurements were taken at 210.4 nm.

4.2.4. Products isolation

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using pre-coated aluminium-backed plates, with fluorescence indicator to 254 nm, and visualized by ultraviolet irradiation and/or by treatment with phosphomolybdic acid or potassium permanganate or iodine impregnated in silica gel stain.

¹⁴¹ a) Y. Wang, M. Gu, *Anal. Chem.*, **2010**, 82, 7055; b) Y. Wang, *Methods for Operating MS Instrument Systems*, United States Patent No. 6,983,213, **2006**; c) N. Ochiai, K. Sasamoto, K. MacNamara, *Journal of Chromatography A*, **2012**, 1270, 296; d) H. -P. Ho, R. -Y. Lee, C.-Y. Chen, S. -R. Wang, Z. -G. Li, M. -R. Lee, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2011**, 25, 25.

Purification of reaction products was carried out by flash chromatography (FC) using Iatrobeds silica gel (6RS-8060). Celite® 512 medium was used for filtration.

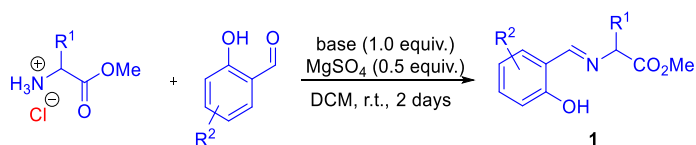
4.2.5. Specific optical rotation determination: $[\alpha]^{20}_D$

Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter at room temperature and $[\alpha]^{20}_D$ values are given in $\text{deg}\cdot\text{cm}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$; concentration c is listed in $\text{g}\cdot(100\text{ mL})^{-1}$.

4.3. Experimental Procedure and Characterization

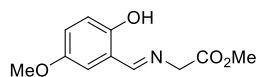
4.3.1. Aldimines and ketimines preparation

General procedure A: Synthesis of imines 1c-h.^{138a}



Base (1.0 equiv.) and MgSO_4 (0.5 equiv.) were added to a solution of the corresponding glycine ester hydrochloride (1.0 equiv.) in DCM (0.5M). The mixture was stirred at r.t. for 1 h. Then, the corresponding aldehyde (1.02 equiv.) was added and the mixture was stirred at r.t. for 2 days. The obtained suspension was filtered. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water and extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*.

Methyl (*E*)-2-[(2-hydroxy-5-methoxybenzylidene)amino]acetate (**1c**)



Following the general procedure A, from 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (0.73 g, 4.8 mmol), methyl glycinate hydrochloride (0.59 g, 4.7 mmol), Et_3N (0.66 mL, 4.7 mmol) and MgSO_4 (0.30 g, 2.4 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), gave **1c** (0.19 g) as orange solid after

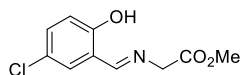
purification by column chromatography on Iatrobeds silica gel. Eluent: cyclohexane/AcOEt 100:0 to 80:20. **Yield**= 36%. **Rf**: 0.33 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (brs, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.77 (brd, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.38 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 168.2, 155.1, 152.0, 120.0, 118.1, 117.9, 115.1, 59.8, 55.9, 52.3.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₁H₁₄NO₄ [M+H]⁺: 224.0917; found: 224.0917.

Methyl (*E*)-2-((5-chloro-2-hydroxybenzylidene)amino)acetate (**1d**)



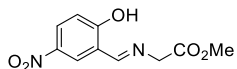
Following the general procedure A, from 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (0.74 g, 4.8 mmol), methyl glycinate hydrochloride (0.59 g, 4.7 mmol), Et₃N (0.66 mL, 4.7 mmol) and MgSO₄ (0.30 g, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), gave **1d** (0.12 g) as yellow solid after purification by column chromatography on Iatrobeds silica gel. Eluent: cyclohexane/AcOEt 95:5 to 75:25. **Yield**= 23%. **Rf**: 0.33 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (brs, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.40 (brs, 2H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 167.3, 159.5, 132.6, 130.7, 123.3, 119.2, 118.7, 59.5, 52.3.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₀H₁₁ClNO₃ [M+H]⁺: 228.0422; found: 228.0422.

Methyl (*E*)-2-[(2-hydroxy-5-nitrobenzylidene)amino]acetate (**1e**)



Following the general procedure A, from 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyde (1.34 g, 8.0 mmol), methyl glycinate hydrochloride (1.50 g, 12.0 mmol), NaHCO₃ (0.67 g, 8.0 mmol) and MgSO₄ (0.50 g,

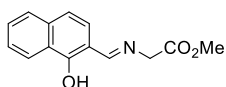
4.0 mmol) in CH_2Cl_2 (24 mL), gave **1e** (1.6 g) as an orange solid. The imine **1e** was used without any further purification. **Yield**= 86%. **Rf**: 0.33 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.02 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 167.1, 167.0, 139.6, 128.3, 128.0, 118.4, 117.4, 58.8, 52.5.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.0662; found: 239.0655.

Methyl (*E*)-2-[[[(1-hydroxynaphthalen-2-yl)methylene]amino]acetate (**1f**)

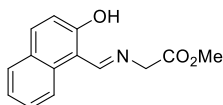


Following the general procedure A, from 1-hydroxy-2-naphthaldehyde (689 mg, 4.0 mmol), methyl glycinate hydrochloride (502 mg, 4.0 mmol), Et_3N (557 μL , 4.0 mmol) and MgSO_4 (241 mg, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL), gave **1f** (961 mg) as a dark-brown solid. The imine **1f** was used without any further purification. **Yield**= 99%. **Rf**: 0.31 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.76 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 169.0, 164.2, 137.0, 129.9, 128.3, 127.5, 127.3, 125.3, 124.9, 116.3, 110.2, 54.5, 52.6.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.0968; found: 244.0960.

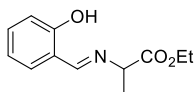
Methyl (*E*)-2-[[2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene]amino}acetate (1g**)**

Following the general procedure A, from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (0.83 g, 4.8 mmol), methyl glycinate hydrochloride (0.59 g, 4.7 mmol), Et₃N (0.66 mL, 4.7 mmol) and MgSO₄ (0.30 g, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), gave **1g** (1.04 g) as black solid. The imine product **1g** was used without any further purification. **Yield**= 91%. **Rf**: 0.33 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.48 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 169.0, 161.1, 136.4, 133.0, 128.9, 127.7, 126.5, 122.9, 122.6, 118.3, 107.5, 55.3, 52.3.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₄H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 244.0968; found: 244.0974.

Methyl (*E*)-2-[(2-hydroxybenzylidene)amino]propanoate (1h**)**

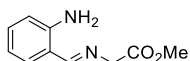
Following the general procedure A, from 2-hydroxybenzaldehyde (0.51 g, 4.8 mmol), alaninate hydrochloride (0.72 g, 4.7 mmol), Et₃N (0.66 mL, 4.7 mmol) and MgSO₄ (0.30 g, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), gave **1h** (0.83 g) as yellow solid. The imine **1h** was used without any further purification. **Yield**= 88%. **Rf**: 0.36 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.15 (brs, 1H), 8.39 (brs, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 165.8, 160.6, 132.3, 131.4, 118.3, 116.6, 65.6, 60.8, 19.1, 13.7.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222.1125; found: 222.1125.

Synthesis of methyl (*E*)-2-[(2-aminobenzylidene)amino]acetate (**1j**)



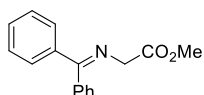
A mixture of methyl glycinate hydrochloride (628 mg, 5.0 mmol), Et_3N (697 μL , 5.0 mmol) and MgSO_4 (30 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) under argon atmosphere were stirred for 1h at room temperature. Then, a solution of 2-aminobenzaldehyde (61 mg, 0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added portionwise over 10 h and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The obtained suspension was filtered. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* obtaining **1j** (81 mg, 84%) as a yellow oil, that was used without further purification. **Yield**= 84%. **Rf**: 0.35 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 6.71 - 6.62 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 167.6, 148.5, 133.5, 131.2, 116.8, 115.6, 115.4, 61.6, 51.8.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.0972; found: 193.0992.

Synthesis of methyl 2-((diphenylmethylene)amino)acetate (**1m**)

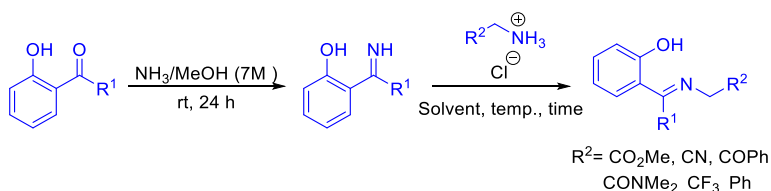


To a stirred solution of benzophenone imine (0.33 mL, 2 mmol) in dichloromethane (8 mL) was added anhydrous

MgSO₄ (2.5 g, 21 mmol), and methyl glycine hydrochloride (0.25 mg, 2 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 2 days. After completion, the crude was filtered and concentrated under reduced pressure, washed with brine and extracted with Et₂O. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and dried under reduced pressure. The ketimine **1m** was obtained pure as a yellow oil. **Yield**= 79%. Spectroscopic data are in agreement with the published data.^{138d}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

*General procedure B: Synthesis of ketimines 1i, 1k, 1n-r.*¹⁴²



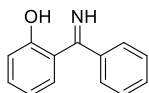
Step 1. In a sealed tube with (2-hydroxyphenyl)(phenyl)methanone (1 equiv.) was added a solution of ammonia in methanol 7M (4.9 equiv.). The mixture was stirred at r.t. for 24h. Then, the solvent and the excess of ammonia were removed under reduced pressure obtaining the ketimine derivative as a yellow solid in quantitative yield that was used in the next step without any further purification.

Step 2. To a solution of the ketimine (1.0 equiv) in DCM (0.14 M) was added the methyl glycine ester hydrochloride (1.0 equiv.) and the mixture was stirred for the time and at the temperature indicated in each case. The reaction was treated with water and extracted with DCM. The combined organic layers

¹⁴² P. Nun, V. Prez, M. Calms, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 3773.

were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The purification of the final product is indicated in each case.

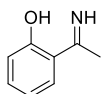
2-[Imino(phenyl)methyl]phenol



Following the general procedure B step 1, (2-hydroxyphenyl)(phenyl)methanone (1.98 g, 10 mmol) and ammonia in MeOH (7M) (7 mL, 49 mmol), gave the corresponding kimine. The obtained product was used without any further purification. Spectroscopic data are in agreement with the published data.¹⁴³

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.68 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.2 Hz, 1H).

2-(1-Iminoethyl)phenol

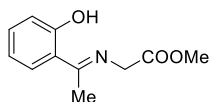


Following the general procedure B step 1, from 1-(2-hydroxyphenyl)ethan-1-one (2.4 mL, 20 mmol) and ammonia in MeOH (7M) (14 mL, 98 mmol, 4.9 equiv.), gave the corresponding ketimine. The obtained product was used without any further purification. Spectroscopic data are in agreement with published data.¹⁴⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 15.05 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3, 1H), 2.42 (d, J = 1.4 Hz, 3H).

¹⁴³ T. B. Nguyen, Q. Wang, F. Guéritte, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 9576.

¹⁴⁴ T. B. Nguyen, H. Bousserouel, Q. Wang, F. Guéritte, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4705.

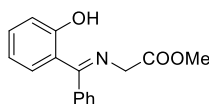
Methyl (*E*)-2-[[1-(2-hydroxyphenyl)ethylidene]amino]acetate (1i**).**

Following the general procedure B step 2, from 2-(1-iminoethyl)phenol (624 mg, 4.61 mmol, 1.0 equiv.) and methyl glycine ester hydrochloride (579 mg, 4.61 mmol, 1.0 equiv.) after 18h at rt, gave **1i** (831 mg) as a yellow solid. **1i** was used without any further purification. **Yield**= 87%. **Rf**: 0.53 (cyclohexane/AcOEt; 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 15.34 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 169.9, 162.6, 132.7, 128.2, 119.6, 118.5, 117.6, 52.4, 51.4, 15.2.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₁H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 208.0968, found: 208.0994.

Methyl (*E*)-2-[[[2-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene]amino]acetate (1k**)**

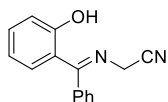
Following the general procedure B step 2, using the evaporated crude from step 1, anhydrous MgSO₄ (325 mg, 2.7 mmol) and methyl glycine ester hydrochloride (1.0 g, 8.1 mmol) after 22h at 80 °C in dichloroethane, gave **1k** (1.2 g, 4.3 mmol) as a yellow solid after purification by column chromatography on Iatrobeds. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (8:1). **Yield**= 82%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.74 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.23 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.60 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 170.0, 162.6, 133.5, 132.8, 131.8, 129.4, 128.9, 127.2, 120.0, 118.0, 117.7, 53.3, 52.2.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₆H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 270.1125, found: 270.1101.

(E)-2-(((2-Hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)acetonitrile (1n)



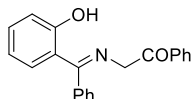
Following the general procedure B step 2, using the evaporated crude from step 1, anhydrous MgSO₄ (361 mg, 3.0 mmol) and aminoacetonitrile hydrochloride (851 mg, 9.2 mmol) after 39 h at 80 °C in dichloroethane, gave **1n** (993 mg, 4.2 mmol) as a yellow solid after purification by column chromatography on latrobeads. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (9:1). **Yield=** 71%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.65 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (ddt, *J* = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 161.8, 133.5, 132.5, 132.2, 129.8, 129.2, 126.7, 119.3, 118.1, 117.8, 116.3, 39.2.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₅H₁₃N₂O [M+H]⁺: 237.1022, found: 237.1022.

(E)-2-(((2-Hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-1-phenylethan-1-one (1o)



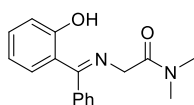
Following the general procedure B step 2, using the evaporated crude from step 1, anhydrous MgSO₄ (301 mg, 2.5 mmol) and 2-aminoacetophenone hydrochloride (870 mg, 5.0 mmol) after 5 days at 40 °C in dichloromethane, gave **1o** (851 mg, 2.7 mmol) as a yellow solid after purification by column chromatography on latrobeads. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (8:1 to 2:1). **Yield=** 54%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.56 - 7.40 (m, 7H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.84 (s, 2H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 194.2, 176.8, 163.0, 135.7, 133.5, 132.8, 131.7, 129.9, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9, 127.3, 120.0, 117.9, 117.4, 57.9.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₈H₁₀O [C₈H₉O+H]⁺: 136.0757, found: 136.0760.

(E)-2-(((2-Hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-N,N-dimethylacetamide (1p)



Following the general procedure B step 2, using the evaporated crude from step 1, anhydrous MgSO₄ (301 mg, 2.5 mmol) and 2-amino-*N,N*-dimethylacetamide hydrochloride

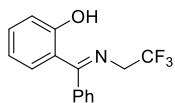
(693 mg, 5.0 mmol) after 72 h at 40 °C in dichloromethane, gave **1p** (1.2 g, 4.5 mmol) as a yellow solid. **Yield**= 90%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.94 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 3H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.96 (s, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 168.5, 162.7, 133.6, 132.6, 131.7, 129.3, 128.8, 127.5, 120.1, 117.9, 117.5, 53.8, 36.9, 35.6.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₆H₂₀N₃O₂ [C₁₆H₁₆N₂O₂+NH₄]⁺: 286.1550, found: 286.1532.

(E)-2-(Phenyl((2,2,2-trifluoroethyl)imino)methyl)phenol (1q)



Following the general procedure B step 2, using the evaporated crude from step 1, anhydrous MgSO₄ (190 mg, 1.6 mmol) and 2,2,2-trifluoroethylamine hydrochloride (903 mg, 7.2 mmol)

after 4 days at room temperature in dichloromethane, gave **1q** (262 mg, 0.9 mmol) as a yellow solid after purification by column chromatography on latrobeads. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (9:1). **Yield**= 52%.

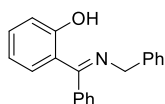
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.96 (s, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.33 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 178.4, 162.1, 133.3, 133.2, 132.1, 129.5, 129.1, 126.8, 124.4 (q, J = 277.1 Hz), 119.6, 118.0, 117.8, 53.2 (q, J = 31.8 Hz).

^{19}F -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -71.0.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.0944, found: 280.0944.

(*E*)-2-((Benzylimino)(phenyl)methyl)phenol (1r**)**



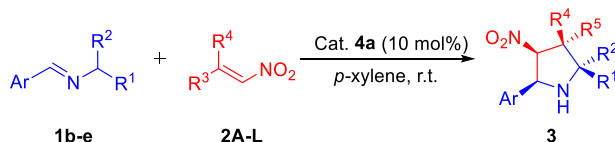
Following the general procedure B step 2, using the evaporated crude from step 1, anhydrous MgSO_4 (301 mg, 2.5 mmol) and phenylmethanamine hydrochloride (1.08 g, 7.5 mmol) after 4 days at room temperature in dichloromethane, gave **1r** (1.1 g, 4.0 mmol) as a yellow solid after purification by column chromatography on Iatrobeads. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (9:1). **Yield**= 79%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 15.59 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.38 - 7.15 (m, 8H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 163.2, 138.9, 133.9, 132.5, 131.6, 129.1, 128.8, 128.6, 127.4, 127.3, 127.0, 119.9, 118.0, 117.4, 55.5.

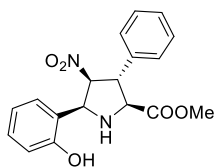
HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.1383, found: 288.1394.

General procedure C: 1,3 dipolar cycloaddition with aldimine-dipoles



Catalyst **4a** (4.1 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) and the nitroalkene **2** (0.1 mmol, 1.0 equiv) were dissolved in *p*-xylene (0.2 mL) in an oven-dried vial. Imine **1** (0.2 mmol, 2.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for the time indicated in each case. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on Iatrobeds, eluting with the solvent indicated in each case.

Methyl (2S,3R,4S,5S)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitro-3-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (3Ab)



Following general procedure C, from **1b** (38.6 mg, 0.2 mmol) and **2A** (14.9 mg, 0.1 mmol) after 18h, gave **3Ab** (32.8 mg, 0.096 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield**= 93%. **Rf**: 0.11. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5.8$ ($c = 1.15$, CH_2Cl_2).

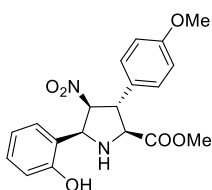
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (app t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 5.43 (dd, $J = 7.1, 4.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 172.2, 155.4, 139.3, 129.4, 129.2, 128.3, 128.1, 127.7, 122.3, 119.1, 115.3, 95.8, 66.2, 62.3, 54.9, 52.6.

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.1294; found: 343.1292.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 5.18$ min, $\tau_{\text{minor}} = 4.08$ min *ee* = >99%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3*Bb*)



Following general procedure C, from **1b** (77.3 mg, 0.4 mmol) and **2B** (35.8 mg, 0.2 mmol) after 15h, gave **3Bb** (52 mg, 0.139 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield** = 70%. **R_f**: 0.07. **[α]²⁰_D** = -28.5 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

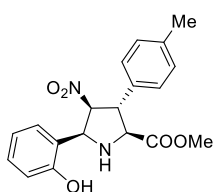
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 5.32 (dd, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 159.7, 157.1, 130.3, 129.5, 128.7, 128.0, 119.9, 118.2, 117.7, 114.9, 95.3, 65.9, 65.1, 55.5, 53.2, 53.0.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₉H₂₁N₂O₆ [M+H]⁺: 373.1400; found: 373.1394.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 18.980$ min, $\tau_{\text{minor}} = 11.214$ min, *ee* = >99%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitro-3-(*p*-tolyl)pyrrolidine-2-carboxylate (3Cb)



Following general procedure C, from **1b** (77.3 mg, 0.4 mmol) and **2C** (32.6 mg, 0.2 mmol) after 17h, gave **3Cb** (66 mg, 0.181 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (2:1). **Yield**= 90% **Rf**: 0.14. $[\alpha]^{20}_D = -18.5$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

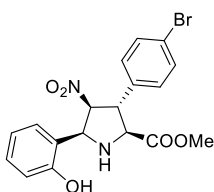
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 7.5$, 4.4 Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 7.7$, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 157.0, 138.3, 134.7, 130.2, 130.1, 128.0, 127.4, 119.8, 118.3, 117.5, 95.3, 65.8, 65.1, 53.5, 52.9, 21.2.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₉H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 357.1450; found: 357.1444.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak ID column [CO₂/MeOH (90:10), 120 bar, 3.0 mL/min, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 7.683$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.779$ min, *ee* = 92%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-bromophenyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitropyrrrolidine-2-carboxylate (3Db)



Following general procedure C, from **1b** (77.3 mg, 0.4 mmol) and **2D** (46 mg, 0.2 mmol) after 17h, gave **3Db** (64.7 mg, 0.154 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (2:1). **Yield**= 77% **Rf**: 0.18. $[\alpha]^{20}_D = -13.3$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

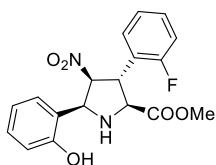
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.88 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 156.7, 136.6, 132.7, 130.4, 129.3, 128.0, 122.6, 120.0, 118.2, 117.5, 94.9, 65.8, 65.1, 53.3, 53.0.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.0399; found: 421.0393.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak ID column [CO_2/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 $^\circ\text{C}$], τ_{major} = 10.008 min, τ_{minor} = 7.308 min, *ee* = 87%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-fluorophenyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3Eb)



Following general procedure C, from **1b** (77.3 mg, 0.4 mmol) and **2E** (33.4 mg, 0.2 mmol) after 60h, gave **3Eb** (66 mg, 0.182 mmol), as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield** = 91%. **Rf**: 0.17 (cyclohexane/AcOEt; 2:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -19.0 (c = 1.0, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 6.93 (m, 6H), 6.85 - 6.69 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.09 - 5.06 (m, 1H), 4.39 - 4.36 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).

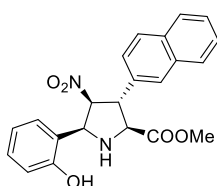
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 160.9 (d, J = 245.8 Hz), 156.8, 130.9 (d, J = 4.2 Hz), 130.5 (d, J = 8.6 Hz), 130.3, 128.2, 125.1 (d, J = 3.4 Hz), 124.4 (d, J = 12.8 Hz), 119.9, 118.1, 117.5, 116.5 (d, J = 21.6 Hz), 94.1, 65.2, 64.3, 52.9, 49.9.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -115.30.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.1200; found: 361.1194.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 4.755$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.636$ min, *ee* = 84%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxyphenyl)-3-(naphthalen-2-yl)-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3Fb)



Following general procedure C, from **1b** (38.6 mg, 0.2 mmol) and **2F** (19.9 mg, 0.1 mmol) after 18h, gave **3Fb** (26.7 mg, 0.068 mmol, 68%) as a yellow solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield** = 68%. **R_f**: 0.18 (cyclohexane/AcOEt; 2:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.1$ (*c* = 0.60, CH₂Cl₂).

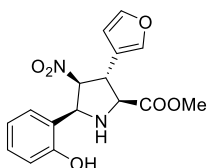
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.49 (dd, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 157.0, 134.9, 133.5, 133.1, 130.4, 129.7, 128.0, 128.0, 127.9, 127.0, 126.9, 126.8, 124.9, 119.9, 118.2, 117.7, 95.1, 65.8, 65.4, 54.1, 53.0.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₂H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 393.1450; found: 393.1449.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 10.540$ min, $\tau_{\text{minor}} = 8.347$ min, *ee* = 90%.

Methyl (2S,3R,4S,5S)-3-(furan-3-yl)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3Gb)



Following general procedure C, from **1b** (77.3 mg, 0.4 mmol) and **2G** (27.8 mg, 0.2 mmol) after 6h, gave **3Gb** (35.8 mg, 0.107 mmol), as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (9:1). **Yield**= 54%. **Rf**: 0.18 (cyclohexane/AcOEt; 2:1). $[\alpha]^{20}_D = +4.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

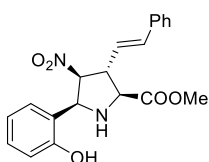
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.92 - 6.75 (m, 2H), 6.38 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.38 (dd, $J = 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 157.0, 150.3, 143.3, 130.3, 127.9, 119.9, 117.9, 117.6, 111.0, 108.3, 92.2, 65.5, 63.6, 53.1, 47.3.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.1087; found: 333.1081.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IB column [CO_2/MeOH (85:15), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 $^\circ\text{C}$], $\tau_{\text{major}} = 5.851$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.940$ min, *ee* = 96%.

Methyl (2S,3R,4S,5S)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitro-3-((E)-styryl)pyrrolidine-2-carboxylate (3Hb)



Following general procedure C, from **1b** (38.6 mg, 0.2 mmol) and **2H** (17.5 mg, 0.1 mmol), after 44h, gave **3Hb** (20 mg, 0.054 mmol) as a yellow solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield**= 54%. **Rf**: 0.14 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). $[\alpha]^{20}_D = -4.9$ ($c = 0.67$, CH_2Cl_2).

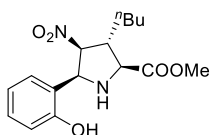
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.26 (m, 5H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 5.23 (dd, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 157.2, 135.8, 134.8, 130.3, 128.9, 128.6, 128.0, 126.7, 124.7, 119.8, 118.1, 117.7, 93.3, 64.7, 64.4, 53.0, 51.7.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.1450; found: 369.1443.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO_2/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 9.038$ min, $\tau_{\text{minor}} = 7.308$ min, *ee* = >99%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-butyl-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (31b**)**



Following general procedure C, from **1b** (38.6 mg, 0.2 mmol) and **2I** (12.9 mg, 0.1 mmol) after 65h, gave **31b** (23 mg, 0.071 mmol) as a yellow solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield**= 71%. **Rf**: 0.14 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.8$ ($c = 0.27$, CH_2Cl_2).

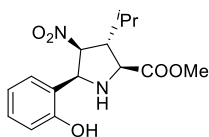
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 5.08 (dd, $J = 6.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 157.2, 130.2, 127.6, 119.7, 118.1, 117.7, 93.2, 65.0, 64.9, 52.9, 49.4, 33.3, 29.5, 22.5, 14.0.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.1607; found: 323.1609.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO_2/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 3.568$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.176$ min, *ee* = 95%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3Jb)



Following general procedure C, from **1b** (38.6 mg, 0.2 mmol) and **2J** (11.5 mg, 0.1 mmol) after 65h, gave **3Jb** (25.5 mg, 0.083 mmol) as a yellow solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield**= 83%. **Rf**: 0.14 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). $[\alpha]^{20}_D = +41.3$ ($c = 0.40$, CH₂Cl₂).

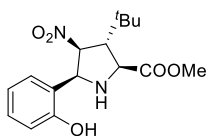
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (td, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 1H), 1.98 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 156.9, 130.2, 127.4, 119.8, 118.2, 117.6, 91.1, 65.6, 62.6, 55.9, 53.0, 30.1, 20.9, 19.4.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₅H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 309.1450; found: 309.1445.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 3.745$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.045$ min, *ee*= 96%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3Kb)



Following general procedure C, from **1b** (38.6 mg, 0.2 mmol) and **2K** (12.9 mg, 0.1 mmol) after 65h, gave **3Kb** (22 mg, 0.068 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield**= 68%. **Rf**: 0.14 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). $[\alpha]^{20}_D = +48.5$ ($c = 0.6$, CH₂Cl₂).

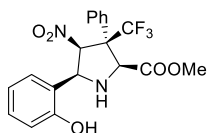
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 156.6, 130.0, 127.2, 119.7, 118.2, 117.4, 91.3, 66.1, 61.3, 59.6, 52.9, 32.7, 27.6.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.1607; found: 323.1616.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO_2/MeOH (95:5), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C],. τ_{major} = 7.586 min, τ_{minor} = 6.936 min, *ee* = 99%.

Methyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxyphenyl)-4-nitro-3-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrrolidine-2-carboxylate (3Lb)



Following general procedure C, from **1b** (77.3 mg, 0.4 mmol) and **2L** (12.9 mg, 0.1 mmol) after 120h, gave **3Lb** (49.8 mg, 0.121 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (9:1 to 4:1). **Yield**= 63%. **Rf**: 0.11 (cyclohexane/AcOEt; 4:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +88.3 (c = 1.04, CH_2Cl_2).

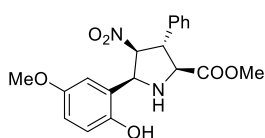
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.7 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 5.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.74 (brs, 1H), 3.15 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 156.7, 130.7, 130.2, 129.8, 128.9, 127.6 (m), 126.7, 125.8 (q, J = 285.0 Hz), 125.2, 124.7, 120.4, 118.2, 111.0, 92.0, 65.6, 63.8 (m), 62.5 (q, J = 25.3 Hz), 52.6.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.1168; found: 411.1168.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 3.480$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.740$ min, *ee* = 94%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-4-nitro-3-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (3Ac)



Following general procedure C, from **1c** (44.6 mg, 0.2 mmol) and **2A** (14.9 mg, 0.1 mmol) after 17h, gave **3Ac** (32 mg, 0.086 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield** = 86%. **R_f**: 0.13 (cyclohexane/AcOEt; 5:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.4$ (*c* = 0.33, CH₂Cl₂).

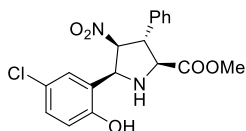
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.66 (brs, 2H), 6.50 (brs, 1H), 5.29 (dd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 152.9, 150.3, 137.7, 129.4, 128.3, 127.4, 118.7, 118.0, 115.7, 113.2, 94.9, 65.9, 65.1, 55.8, 53.8, 52.8.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₉H₂₁N₂O₆ [M+H]⁺: 373.1400; found: 373.1392.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 7.740$ min, $\tau_{\text{minor}} = 6.135$ min, *ee* = 90%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-4-nitro-3-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (3Ad)



Following general procedure C, from **1d** (45.4 mg, 0.2 mmol) and **2A** (14.9 mg, 0.1 mmol) after 20h, gave **3Ad** (24 mg, 0.064 mmol) as a white solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1). **Yield**= 64%. **Rf**: 0.12 (cyclohexane/AcOEt; 5:1). $[\alpha]^{20}_D = +13.0$ ($c = 1.50$, CH_2Cl_2).

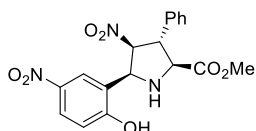
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 155.9, 137.5, 130.2, 129.6, 128.6, 128.0, 127.5, 124.5, 119.5, 119.1, 94.9, 65.5, 64.8, 53.4, 53.1.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.0898; found: 377.0893.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO_2/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 4.499$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.955$ min, *ee*= 90%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)-4-nitro-3-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (3Ae)



Following general procedure C, from **1e** (94 mg, 0.4 mmol) and **2A** (29.8 mg, 0.2 mmol) in DCM after 20h, gave **3Ae** (108.0 mg, 0.3 mmol) as a yellow oil. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (from 9:1 to 4:1). **Yield**= 70% **Rf**:

0.25 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). $[\alpha]^{20}_D = -78.8$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

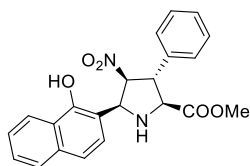
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 5H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.23 - 5.02 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 163.3, 140.7, 136.8, 129.5, 128.8, 127.1, 126.5, 125.1, 119.9, 118.2, 94.8, 66.2, 64.0, 53.5, 53.0.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.1139; found: 388.1143.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using Chiralpak IG-3 column $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (90:10), 2.0 mL/min, 120 bar, 40 $^\circ\text{C}$], τ_{major} = 14.885 min, τ_{minor} = 9.400 min, *ee* = 95%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-nitro-3-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (3Af)



Following general procedure C, from **1f** (97.3 mg, 0.4 mmol) and **2A** (29.8 mg, 0.2 mmol) after 14h, gave **3Af** (57.4 mg, 0.15 mmol) as a brown oil. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (4:1 to 1:1). **Yield** = 73%. **Rf**: 0.10 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +83.4 (c = 1.0, CH_2Cl_2).

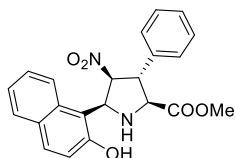
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 - 8.25 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 6H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 5.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 153.4, 137.4, 134.5, 129.4, 128.5, 127.4, 127.2, 126.9, 125.6, 125.6, 125.3, 122.2, 119.4, 112.1, 95.9, 67.6, 64.4, 53.6, 53.2.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1445; found: 393.1425.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using Chiralpak IB-3 column [CO₂/MeOH (90:10), 2.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 2.801$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.222$ min, *ee* = 91%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-4-nitro-3-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (3Ag)



Following general procedure C, from **1g** (97.3 mg, 0.4 mmol) and **2A** (29.8 mg, 0.2 mmol) after 48h, gave **3Ag** (33.0 mg, 0.08 mmol) as a brown solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (from 4:1 to 1:1). **R_f**: 0.21 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). **Yield** = 42%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.0$ (*c* = 0.99, CH₂Cl₂).

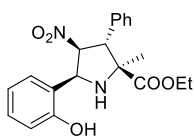
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.29 (m, 8H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 157.8, 137.7, 132.0, 131.2, 129.5, 129.1, 128.4, 128.3, 127.4, 127.2, 122.9, 120.5, 120.1, 106.7, 94.2, 64.8, 62.1, 52.9, 52.4.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₂H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 393.1445; found: 393.1469.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using Chiralpak IG-3 column [CO₂/MeOH (80:20), 2.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 24.152$ min, $\tau_{\text{minor}} = 20.135$ min, *ee* = 78%.

Ethyl (2S,3S,4S,5S)-5-(2-hydroxyphenyl)-2-methyl-4-nitro-3-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (3Ah)



Following general procedure C, from **1h** (44.2 mg, 0.2 mmol) and **2A** (14.9 mg, 0.1 mmol) after 21h, gave **3Ah** (28 mg, 0.079 mmol, 79%) as a yellow solid. Eluent: Cyclohexane:MeOH (97:3). **Yield**= 79%. **R_f**: 0.12 (cyclohexane/AcOEt; 5:1). $[\alpha]^{20}_D = -4.4$ ($c = 0.87$, CH₂Cl₂).

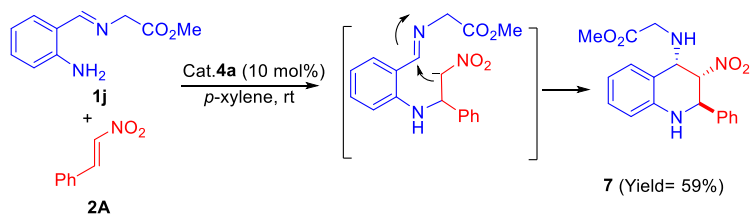
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 5.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H).

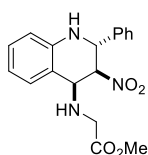
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 157.3, 135.0, 130.5, 129.2, 129.2, 129.1, 128.6, 120.2, 120.1, 117.8, 93.7, 67.2, 66.0, 62.9, 55.2, 24.5, 14.3.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₀H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺: 371.1601; found: 371.1598.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC column [CO₂/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 2.563$ min, $\tau_{\text{minor}} = 2.286$ min, *ee*= 96%.

Synthesis of Methyl [(2S*,3R*,4R*)-3-nitro-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]glycinate (7)





Following general procedure C, from **1j** (44 mg, 0.23 mmol) and **2A** (17.2 mg, 0.12 mmol) after 18 h, gave **7** (23.3 mg, 0.07 mmol) as a red solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (95:5 to 2:1). **Yield**= 59%. **Rf**: 0.14 (cyclohexane/AcOEt; 4:1). $[\alpha]^{20}_D = +19.9$ ($c = 0.47$, CH_2Cl_2).

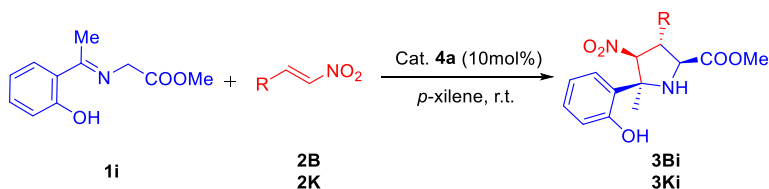
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.75 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 10.2$, Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 10.2, 3.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 142.3, 139.1, 129.8, 129.7 (2C), 128.9, 128.0, 118.4, 117.7, 113.9, 88.2, 57.3, 53.7, 51.9, 48.8.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342.1448; found: 342.1457.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using Chiralpak IC column [gradient of CO_2/MeOH from (95:5) to (60:40) in 5 min, 3.0 mL/min, 120 bar, 40 $^\circ\text{C}$], $\tau_{\text{major}} = 4.33$ min, $\tau_{\text{minor}} = 4.08$ min, *ee* = 9 %.

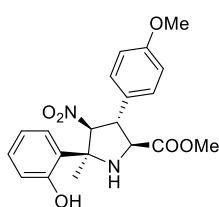
*General procedure D: 1,3 dipolar cycloaddition with ketimine-dipole **1i***



Catalyst **4a** (0.01 mmol, 10 mol%) and the ketimine **1i** (0.1 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in *p*-xylene (0.2 ml) in an oven-dried vial. The corresponding nitroalkene (**2B,K**) (0.12 mmol, 1.2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for the time indicated in each

case. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on Iatrobeds eluting with the solvent indicated in each case.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3Bi)



Following general procedure D, from **1i** (20.8 mg, 0.1 mmol) and **2B** (21.5 mg, 0.12 mmol) after 5h, gave **3Bi** (13.5 mg, 0.035 mmol) as a yellow solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (3:1). **Yield**= 35%. **Rf**: 0.27 (cyclohexane/AcOEt; 5:1). $[\alpha]^{20}_D = +29.8$ ($c = 0.61$, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.04 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 3H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 10.5, 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

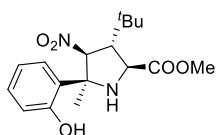
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 159.7, 157.9, 130.6, 128.7, 127.0, 122.8, 119.4, 118.5, 114.8, 101.1, 68.5, 62.4, 55.5, 53.0, 52.9, 29.8, 29.5.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 387.1551; found: 387.1531.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 7.799$ min, $\tau_{\text{minor}} = 8.546$ min, *ee* = 96%.

Methyl (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butyl)-5-(2-hydroxyphenyl)-5-methyl-4-nitropyrrolidine-2-carboxylate (3Ki)

Following general procedure D, from **1i** (20.8 mg, 0.1 mmol) and **2K** (15.5 mg, 0.12 mmol) after 3 days, gave **3Ki** (32.0 mg, 0.095 mmol) as a white solid. Eluent:



Cyclohexane:AcOEt (3:1). **Yield**= 95%. **Rf**: 0.29 (cyclohexane/AcOEt; 5:1). $[\alpha]^{20}_D = +16.7$ ($c = 2.01$, CHCl_3).

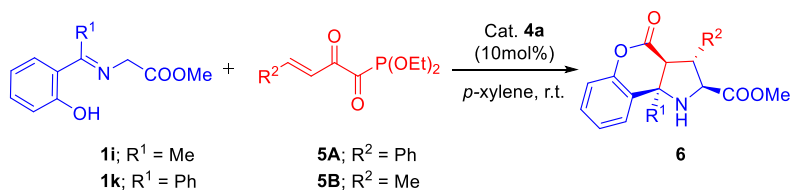
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 4.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 10.0$, 6.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 157.5, 130.3, 127.0, 123.3, 119.2, 118.2, 97.8, 69.8, 59.8, 58.9, 53.1, 32.2, 27.9, 27.6.

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 359.1577; found: 359.1553.

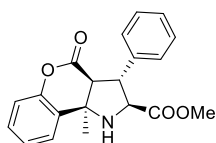
Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 3.161$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.476$ min, *ee* = 95%.

General procedure E: Synthesis of 3,4 dihydrocoumarins **6**



Catalyst **4a** (4.2 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) and the corresponding ketimine **1i-j** (0.1 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in *p*-xylene (0.2 ml) in an oven-dried vial. Phosphonate **5A-B** (0.5 mmol, 5.0 equiv) was added in portions during 3 hours. The reaction mixture was then stirred at room temperature, time is indicated in each case. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on latrobeads eluting with the solvent indicated in each case.

Methyl (2*S*,3*R*,3*aS*,9*bR*)-9*b*-methyl-4-oxo-3-phenyl-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[4,3-*b*]pyrrole-2-carboxylate (6*Ai*)



Following general procedure E, from **1i** (21 mg, 0.1 mmol) and phosphonate **5A** (134 mg, 0.5 mmol) after 16h, gave **6Ai** (29.8 mg, 0.088 mmol) as a pale yellow solid. Eluent: DCM:AcOEt (98:2). **Yield**= 88%. **Rf**: 0.2 (DCM:AcOEt; 98:2).

$[\alpha]^{20}_D = -91.1$ ($c = 0.98$, CH_2Cl_2).

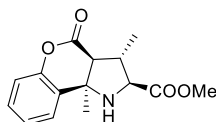
^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 6H), 7.22 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 11.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.6, 167.6, 149.3, 139.4, 129.8, 129.4, 128.8, 128.3, 128.2, 127.8, 125.4, 117.3, 67.2, 64.2, 59.8, 53.1, 52.6, 29.3.

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1387; found: 338.1320.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IG-3 column [CO_2/MeOH (90:10), 2.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 6.295$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.800$ min, *ee* = 92%.

Methyl (2*S*,3*S*,3*aS*,9*bR*)-3,9*b*-dimethyl-4-oxo-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[4,3-*b*]pyrrole-2-carboxylate (6*Bi*)



Following general procedure E, from **1i** (21 mg, 0.1 mmol) and **5B** (103 mg, 0.5 mmol) after 18h, gave **6Bi** (20.1 mg, 0.07 mmol) as a yellow solid. Eluent: DCM:AcOEt (98:2). **Yield**= 74%. **Rf** 0.2 (DCM:AcOEt; 98:2). $[\alpha]^{20}_D = -24.5$ ($c =$

0.57, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.55 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J =$

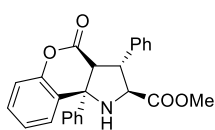
8.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 174.1, 168.3, 148.9, 129.5, 129.0, 127.7, 125.3, 117.0, 66.3, 63.4, 59.3, 52.5, 43.1, 29.8, 17.7.

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.1230; found: 276.1236.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA column [CO_2/MeOH (90:10), 3.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 2.038$ min, $\tau_{\text{minor}} = 2.211$ min, *ee* = 77%.

Methyl (2*S*,3*R*,3*aS*,9*bS*)-4-oxo-3,9*b*-diphenyl-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[4,3-*b*]pyrrole-2-carboxylate (6Ak)



Following general procedure E, from **1k** (27 mg, 0.1 mmol) and **5A** (134 mg, 0.5 mmol) after 18h, gave **6Ak** (31.1 mg, 0.08 mmol) as a yellow solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (9:1 to 4:1). **Yield**= 78% **Rf**: 0.30 (cyclohexane/AcOEt; 5:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = -125.0 ($c = 0.64$, CH_2Cl_2).

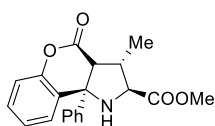
^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.48 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 12H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.5, 7.6$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 173.9, 167.5, 150.4, 144.7, 139.6, 130.5, 129.7, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 127.5, 126.5, 125.9, 117.8, 69.6, 67.3, 61.3, 53.8, 53.0.

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.1543; found: 400.1514.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IG-3 column [CO_2/MeOH (85:15), 2.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 7.174$ min, $\tau_{\text{minor}} = 11.730$ min, *ee* = >99%.

Methyl (2*S*,3*S*,3*aS*,9*bS*)-3-methyl-4-oxo-9*b*-phenyl-1,2,3,3*a*,4,9*b*-hexahydrochromeno[4,3-*b*]pyrrole-2-carboxylate (6Bk)



Following general procedure E, from **1k** (0.1 mmol) and phosphonate **5B** (103.1 mg, 0.5 mmol) after 18h, gave **6Bk** (15.5 mg, 0.046 mmol) as a pale yellow solid. Eluent: Cyclohexane:AcOEt (9:1). **Yield**= 46% (67% brsm). **Rf**: 0.30 (cyclohexane/AcOEt; 5:1). $[\alpha]^{20}_D = -133.5$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

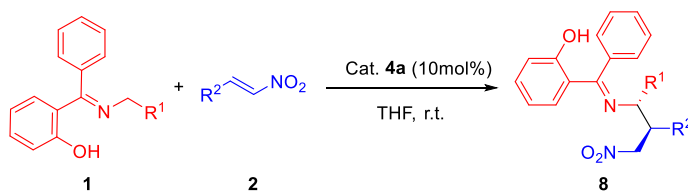
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 7H), 7.01 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 167.6, 149.1, 144.6, 129.6, 128.9, 128.1, 127.9, 127.3, 125.7, 125.4, 116.9, 68.3, 65.9, 60.0, 52.4, 43.4, 17.5.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₀H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 338.1387; found: 338.1344.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IG-3 column [gradient of CO₂/MeOH from (95:5) to (60:40) in 5 min, 2.0 mL/min, 120 bar, 40 °C], $\tau_{\text{major}} = 3.040$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.210$ min, *ee* = >99%.

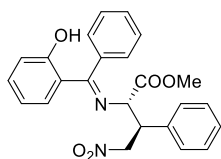
General procedure F for Michael addition reactions. Synthesis of ketimines 8



A dry vial was charged with the catalyst **4a** (4.1 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) and the corresponding ketimine **1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.). THF (0.4 ml) was added to dissolve both compounds, there upon the corresponding nitroalkene (0.24

mmol, 1.2 equiv) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for the time indicated in each case. After that time, the crude was analyzed by ^1H NMR. The crude product was purified by flash column chromatography on Iatrobeds (eluent indicated in each case).

Methyl (2S,3S)-2-(((E)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitro-3-phenylbutanoate (8Ak)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (35.8 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (21h), compound **8Ak** (72.0 mg, 0.17 mmol) was obtained as a yellow solid. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1).

Yield= 86%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -182.3$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

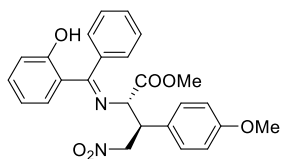
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.30 (s, 1H), 7.45 - 7.22 (m, 8H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 3.70 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 169.6, 162.3, 136.1, 133.5, 132.8, 132.5, 129.3, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1, 126.9, 119.7, 118.2, 117.9, 75.5, 67.3, 52.8, 46.3.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.1601, found: 419.1605.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IB [CO_2/MeOH (93:7), 2.0 mL/min, 120 bar, 40 $^\circ\text{C}$]. $\tau_{\text{major}} = 1.500$ min, $\tau_{\text{minor}} = 1.660$ min, *ee*= 96%.

Methyl (2S,3S)-2-(((E)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitrobutanoate (8Bk)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzene (43.0 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (24h), compound **8Bk** (67.3

mg, 0.15 mmol) was obtained as a yellow foam. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**= 75%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -160.1$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

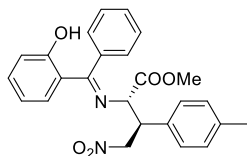
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.32 (s, 1H), 7.50 - 7.21 (m, 4H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 7.03 y 6.81 (AA'BB' system, 4H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.03 - 4.87 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 169.6, 162.4, 159.5, 133.4, 132.9, 132.5, 129.3, 129.2, 128.6, 127.9, 127.0, 119.7, 118.1, 117.9, 114.4, 75.9, 67.4, 55.3, 52.7, 45.8.

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 447.1551, found: 447.1561.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (80:20), 3.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 2.790$ min, $\tau_{\text{minor}} = 4.568$ min, *ee* = 97%.

Methyl (2S,3S)-2-(((*E*)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitro-3-(*p*-tolyl)butanoate (8Ck)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-1-methyl-4-(2-nitrovinyl)benzene (39.2 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (21h), compound **8Ck** (69.2 mg, 0.16 mmol) was obtained as a yellow foam. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**= 80%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -152.0$ ($c = 1.005$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.33 (s, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 4H), 7.13 - 7.00 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.73 - 6.62 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

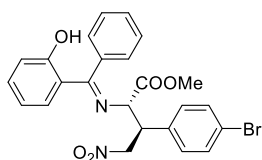
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 169.7, 162.4, 138.0, 133.4, 133.0, 132.8, 132.5, 129.9, 129.3, 128.6, 128.0, 127.0, 119.7, 118.1, 117.9, 75.7, 67.39, 52.7, 46.1, 21.1.

HRMS (ESI⁻) calculated for C₂₅H₂₃N₂O₅ [M-H]⁻: 431.1601, found: 431.1640.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC [CO₂/MeOH (80:20), 3.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. τ_{major} = 2.348 min, τ_{minor} = 3.800 min, *ee* = 97%.

Methyl

(2*S*,3*S*)-3-(4-bromophenyl)-2-(((*E*)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene) amino)-4-nitrobutanoate (**8Dk**)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinyl)benzene (54.7 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (24h), compound **8Dk** (82.5 mg, 0.17 mmol) was obtained as a yellow foam. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield** = 83%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -87.1$ (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

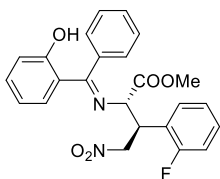
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.17 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.72 - 6.67 (m, 2H), 5.01 - 4.86 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 169.4, 162.3, 135.1, 133.7, 132.7, 132.6, 132.2, 129.8, 129.5, 128.7, 126.8, 122.4, 119.6, 118.3, 118.0, 75.3, 67.0, 52.9, 45.8.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₄H₂₂N₂O₅Br [M+H]⁺: 497.0707, found: 497.0712.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC [CO₂/MeOH (80:20), 3.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. τ_{major} = 2.858 min, τ_{minor} = 4.480 min, *ee* = 86%.

Methyl (2*S*,3*S*)-3-(2-fluorophenyl)-2-(((*E*)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene) amino)-4-nitrobutanoate (8Ek)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-1-fluoro-2-(2-nitrovinyl)benzene (40.1 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (25h), compound **8Ek** (66.3 mg, 0.15 mmol) was obtained as a yellow solid. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**= 76%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -161.9$ (*c*

= 1.0, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.20 (s, 1H), 7.56 - 7.24 (m, 5H), 7.20 - 6.91 (m, 5H), 6.77 - 6.57 (m, 2H), 6.25 (br s, 1H) 5.10 - 4.91 (m, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).

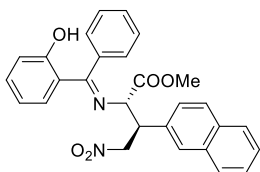
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 169.3, 162.3, 133.5, 132.7, 132.5, 129.9 (d, *J* = 8.5 Hz), 129.4, 129.1 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 128.6, 126.9, 124.5 (d, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 123.1 (d, *J*_{C-F} = 13.5 Hz), 119.6, 118.1, 117.9, 116.2, 115.9, 74.5 (d, *J*_{C-F} = 2.0 Hz), 65.5, 52.8, 40.2 (d, *J*_{C-F} = 1.9 Hz).

¹⁹F-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -116.6.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₄H₂₂N₂O₅F [M+H]⁺: 437.1567, found: : 437.1531.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IB [CO₂/MeOH (93:7), 2.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. τ_{major}= 1.314 min, τ_{minor}= 1.567 min, *ee* = 90%.

Methyl (2S,3S)-2-(((E)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-3-(naphthalen-2-yl)-4-nitrobutanoate (8Fk)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-2-(2-nitrovinyl)naphthalene (47.8 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (46h), compound **8Fk** (79.6 mg, 0.17 mmol) was obtained as a yellow foam. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**= 85%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -156.9$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

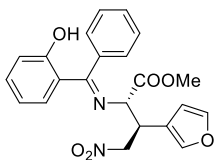
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.38 (s, 1H), 7.84 - 7.68 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.21 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 2H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 3.70 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 169.6, 162.3, 133.4, 133.4, 133.2, 132.8, 132.6, 132.4, 129.2, 128.8, 128.4, 127.8, 127.6, 127.3, 126.8, 126.5, 126.4, 125.4, 119.6, 118.1, 117.9, 75.5, 67.3, 52.8, 46.4.

HRMS (ESI $^-$) calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 467.1601, found: 467.1633.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IB $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (93:7), 2.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 5.268$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.584$ min, *ee* = 97%.

Methyl (2S,3S)-3-(furan-3-yl)-2-(((E)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitrobutanoate (8Gk)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-3-(2-nitrovinyl)furan (33.4 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (21h), compound **8Gk** (62.1 mg, 0.15 mmol) was obtained

as a yellow solid. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**= 76%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -124.0$ ($c = 1.005$, CH_2Cl_2).

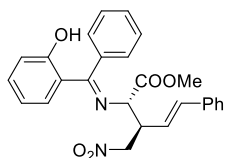
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.11 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.32 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 169.4, 162.3, 149.5, 142.7, 133.5, 133.0, 132.5, 129.5, 128.7, 127.1, 119.8, 118.1, 117.9, 110.7, 108.4, 74.3, 65.2, 52.9, 40.6.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.1394, found: 409.1389.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IB $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (93:7), 2.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 1.218$ min, $\tau_{\text{minor}} = 1.307$ min, *ee* = >99%.

Methyl (2*S*,3*S*,*E*)-2-(((*E*)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-3-(nitromethyl)-5-phenylpent-4-enoate (8Hk)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and ((1*E*,3*E*)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-yl)benzene (42.0 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (5 days), compound **8Hk** (73.8 mg, 0.17 mmol) was obtained as a yellow foam. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**= 83%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -23.4$ ($c = 1.010$, CH_2Cl_2).

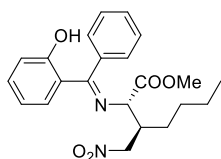
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.21 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.18 (m, 6H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 15.8, 9.0$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 12.6, 5.0$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 12.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 169.7, 162.4, 135.9, 135.6, 133.5, 133.2, 132.5, 129.6, 128.9, 128.6, 128.2, 127.3, 126.6, 123.3, 119.8, 118.2, 118.0, 76.4, 66.0, 52.7, 45.1.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1758, found: 445.1771.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC [CO_2/MeOH (80:20), 3.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 2.571$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.608$ min, *ee* = 98%.

Methyl (2*S*,3*S*)-2-(((*E*)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-3-(nitromethyl)heptanoate (8lk)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-1-nitrohex-1-ene (31.0 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (4 days), compound **8lk** (67.7 mg, 0.17 mmol) was obtained as a yellow solid. Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1).

Yield = 86%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

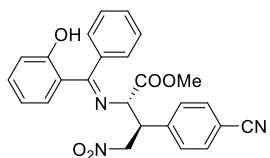
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.35 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.33 (ddd, $J = 8.7$, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.3$, 0.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (ddd, $J = 8.1$, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.1$, 5.5 Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 13.1$, 7.2 Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.19 - 1.02 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.0, 170.5, 162.4, 133.4, 133.2, 132.4, 129.6, 128.9, 127.2, 119.8, 118.1, 117.9, 76.6, 64.2, 52.6, 40.9, 29.1, 28.8, 22.4, 13.8.

HRMS (ESI^-) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 397.1758, found: 397.1778.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using Chiralpak IA [CO_2/MeOH (95:5), 2.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 5.186$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.464$ min, *ee* = 76%.

Methyl (2S,3S)-3-(4-cyanophenyl)-2-(((E)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitrobutanoate (8Jk)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-4-(2-nitrovinyl)benzonitrile (41.8 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (20h), compound **8Jk** (67.3 mg, 0.15 mmol) was obtained as a pale yellow foam.

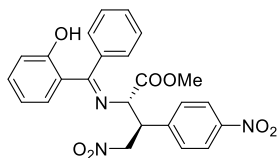
Eluent: *n*-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**= 74%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -126$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 14.04 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.32 (m, 5H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.76 - 6.66 (m, 2H), 5.11 - 4.94 (m, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 3.72 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 169.0, 162.1, 141.5, 133.8, 132.63, 132.56, 132.5, 129.5, 129.0, 128.7, 126.8, 119.4, 118.4, 118.0, 117.9, 112.3, 74.9, 66.6, 53.0, 46.2.

HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444.1554, found: 444.1517.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IG-3 [CO_2/MeOH (90:10), 2.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 4.825$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.875$ min, *ee* = 93%.

Methyl (2S,3S)-2-(((E)-(2-hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitro-3-(4-nitrophenyl)butanoate (8Kk)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-1-nitro-4-(2-nitrovinyl)benzene (47.0 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (34h), compound **8Kk** (75.4 mg, 0.16 mmol) was obtained as a yellow foam. The

crude product was purified by flash column chromatography on Iatrobeds (9/1 to 4/1: *n*-pentane/ethyl acetate). **Yield**= 81%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -121.5$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.01 (s, 1H), 8.26 - 8.10 (m, 2H), 7.52 - 7.28 (m, 7H), 7.19 - 6.95 (m, 1H), 6.81 - 6.62 (m, 2H), 6.40 (brs, 1H), 5.11 - 4.92 (m, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 3.71 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 169.0, 162.1, 147.7, 143.5, 133.8, 132.6, 132.5, 129.6, 129.2, 128.8, 126.9, 124.0, 119.4, 118.4, 117.9, 75.1, 66.6, 53.0, 46.0.

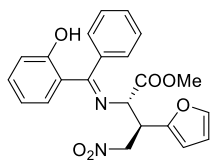
HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464.1452, found: 464.1427.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IB-3 $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (90:10), 2.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. τ_{major} = 1.742 min, τ_{minor} = 2.236 min, *ee* = 92%.

Methyl

(2*S*,3*S*)-3-(furan-2-yl)-2-(((*E*)-(2-

hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitrobutanoate (**8Lk**)



From **1k** (53.9 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-2-(2-nitrovinyl)furan (33.4 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (22h), compound **8Lk** (67.0 mg, 0.16 mmol) was obtained as a yellow solid. Eluent: n-pentane:ethyl acetate (9:1). **Yield**=

82%. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -121.0$ ($c = 0.995$, CH_2Cl_2).

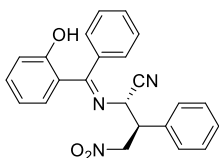
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.10 (s, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23-6.96 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.04 - 4.87 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 169.4, 162.3, 149.5, 142.6, 133.5, 133.0, 132.5, 129.5, 128.7, 127.1, 119.8, 118.1, 117.9, 110.7, 108.4, 74.3, 65.2, 52.9, 40.6.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.1394, found: 409.1368.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IC [CO₂/MeOH (80:20), 3.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 2.103$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.081$ min, *ee* = 97%.

(2S,3S)-2-(((*E*)-(2-Hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitro-3-phenylbutanenitrile (8An)



From **1n** (47.2 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (36 mg, 0.24 mmol) following the general procedure F (48h), (conversion: 48%), compound **8An** (14.9 mg, 0.04 mmol) was obtained as a yellow solid. The crude product was purified by flash column chromatography on Iatrobeds (1/4 to 1/8: cyclohexane/DCM). **Yield**= 76% (brsm). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -43.6$ (*c* = 0.51, CH₂Cl₂).

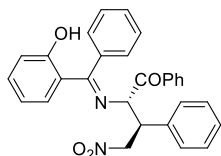
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.17 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 180.8, 162.1, 134.4, 133.7, 133.0, 132.5, 130.1, 129.4 (one peak overlap), 129.2 (one peak overlap), 128.2, 119.2, 118.6, 118.1, 116.4, 75.5, 55.0, 47.2 (two peaks overlap).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₃H₂₀N₃O₃ [M+H]⁺: 386.1499, found: 386.1504.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA [CO₂/MeOH (90:10), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 3.222$ min, $\tau_{\text{minor}} = 3.431$ min, *ee*= 51%.

(2S,3S)-2-(((E)-(2-Hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-4-nitro-1,3-diphenylbutan-1-one (8Ao)



From **1o** (31.5 mg, 0.1 mmol) and (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (18 mg, 0.12 mmol), following the general procedure F (21h) at 0 °C during 48h, compound **8Ao** (21.9 mg, 0.05 mmol) was obtained as a yellow solid. The crude product was purified by flash column chromatography on Iatrobeds (95/5 to 2/1: cyclohexane/ethyl acetate). **Yield**= 50%. $[\alpha]^{20}_D = +22.0$ ($c = 0.92$, CH_2Cl_2).

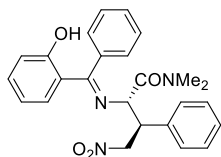
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.51 (s, 1H), 7.52 (td, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 7H), 7.30 - 7.21 (m, 6H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.74 - 6.59 (m, 2H), 5.33 - 5.23 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.21 (td, $J = 7.9, 7.2, 4.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 177.5, 162.4, 136.5, 135.2, 133.8, 133.5, 133.4, 132.2, 129.2, 129.1, 128.78, 128.75, 128.3, 128.2, 127.9, 127.0, 126.9, 119.7, 118.0, 75.5, 68.5, 46.6.

HRMS (ESI⁺) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465.1808, found: 465.1796.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (90:10), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 5.442$ min, $\tau_{\text{minor}} = 6.558$ min, *ee* = 93%.

(2S,3S)-2-(((E)-(2-Hydroxyphenyl)(phenyl)methylene)amino)-*N,N*-dimethyl-4-nitro-3-phenylbutanamide (8Ap)



From **1p** (56.5 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (35.8 mg, 0.24 mmol), following the general procedure F (21h), compound **8Ap** (50.8 mg, 0.12 mmol) was obtained as a yellow solid. The crude product was purified by flash

column chromatography on latrobeads (95/5 to 4/1: cyclohexane/ethyl acetate).

Yield= 59%. $[\alpha]^{20}_D = -14.5$ ($c = 0.94$, CH_2Cl_2).

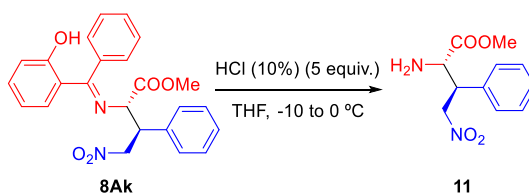
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.58 (s, 1H), 7.61 - 7.24 (m, 8H), 7.15 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 1H), 6.83 - 6.55 (m, 3H), 5.28 (dd, $J = 13.8, 4.4$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 13.8, 10.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.11 (dt, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.6, 169.2, 162.5, 136.5, 134.0, 133.2, 132.0, 129.2, 129.0, 128.8, 128.3, 127.8, 126.8, 119.7, 118.0, 117.8, 75.7, 63.5, 46.8, 36.3, 35.8.

HRMS (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 431.1918, found: 431.1916.

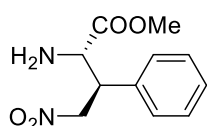
Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA $[\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (85:15), 120 bar, 40 °C], 3.0 mL/min. $\tau_{\text{major}} = 5.551$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9.094$ min. *ee* = 93%.

Hydrolysis reaction: Synthesis of methyl (2*S*,3*S*)-2-amino-4-nitro-3-phenylbutanoate (**11**)



The Michael reaction was started following the previously described general procedure (5.6 mmol scale), after completion of the reaction the crude was percolated in a pad of latrobeads with AcOEt to separate the adduct **8Ak**. Then, the thiourea catalyst, can be recovered from the pad with AcOEt:MeOH (9:1) as eluent. The mixture without catalyst was evaporated under reduced pressure and placed into a flask with THF (11 ml). The solution was cooled to -10 °C and

Hydrochloric acid 10% (5 equiv.) was added dropwise, after the addition, the reaction was heated to 0 °C and stirred for 18h. The completion of the reaction was controlled by TLC (9:1 pentane: AcOEt). Once complete the hydrolysis reaction, the crude was extracted with Et₂O (x3 times), the aqueous phase was treated with saturated solution of NaHCO₃ to basic pH, and extracted with AcOEt. The organic phase was dried with MgSO₄ and evaporated to dryness affording a white solid with 84% of yield.



From **1k** (1.5 g, 5.6 mmol) and (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene (1.0 g, 6.7 mmol), following the described procedure (r.t., 21h) without flash chromatography, the final compound methyl (2*S*,3*S*)-2-amino-4-nitro-3-phenylbutanoate (1.17 g, 4.9

mmol) was obtained as a white solid. The crude product was percolated on latrobeads with AcOEt recovering the Takemoto catalyst (185 mg, 0.45 mmol) in 75% yield with 9/1: ethyl acetate /MeOH. The ketone was obtained from the ether phase with 96% yield (1.07g, 5.4 mmol). **Yield= 84%**. $[\alpha]^{20}_D = +7.1$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 5.04 (dd, $J = 13.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 13.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.52 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 136.4, 128.8, 128.0, 127.8, 76.9, 57.7, 52.0, 47.6.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₁H₁₅N₂O₄ [M+H]⁺: 239.0954, found: 239.1026.

Enantiomeric excess: The *ee* was determined by SFC using a Chiralpak IA [CO₂/MeOH (90:10), 2.0 mL/min, 120 bar, 40°C]. $\tau_{\text{major}} = 6.073$ min, $\tau_{\text{minor}} = 5.415$ min, *ee* = 98%.

4.4. Computational Data Methods and References

The extensive obtained results were compiled on the CD enclosed.

El desarrollo de esta tesis doctoral ha dado lugar a nueve publicaciones, de las cuales, cinco componen el contenido de este trabajo. A continuación, se exponen todas ellas para facilitar su búsqueda:

- Carlos Jarava-Barrera, **Francisco Esteban**, Carmen Navarro-Ranninger, Alejandro Parra y José Alemán: "Asymmetric synthesis of *trans*-dihydroarylfurans in a Friedel–Crafts/substitution domino reaction under squaramide catalysis" *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 2001.

Destacado como portada en *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 2001.

- Cecilia Rodríguez, Carlos Jarava, Alejandro Parra, **Francisco Esteban**, Carmen Navarro Ranninger y José Alemán: "Modular Three-Component Organocatalytic Synthesis of 3,4-Disubstituted Pyrroles by a One-Pot Domino Reaction" *ChemCatChem* **2012**, 4, 976.

Artículo destacado en Chemistry Views: "Modular Three-Component Organocatalytic Synthesis of 3,4-Disubstituted Pyrroles by a One-Pot Domino Reaction".

- **Francisco Esteban**, Ricardo Alfaro, Francisco Yuste, Alejandro Parra, José Luis García Ruano, y José Alemán: "[8+2] Formal Cycloaddition Reaction of Tropones with Azlactones under Brønsted Acid Catalysis and Synthesis of alpha-(2-Tropyl) alpha-Alkyl alpha-Aminoacids" *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1395.

- Cristina Izquierdo, **Francisco Esteban**, Alejandro Parra, Ricardo Alfaro, José Alemán, Alberto Fraile y José Luis García Ruano: "Control of the Dual Reactivity (Iminium-Dienamine) of β -Arylmethyl α,β -Unsaturated Aldehydes in Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloadditions with *N*-Benzoyl *C,N*-Cyclic Azomethine Imines" *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10417.

- Cristina Izquierdo, **Francisco Esteban**, José Luis García Ruano, Alberto Fraile, y José Alemán "Asymmetric Synthesis of 1,2-Diamines bearing

Tetrasubstituted Centers from Nonstabilized Azomethine Ylides and N-Sulfinylketimines under Brønsted Acid Catalysis" *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 92.

- Leyre Marzo, Indrajit Ghosh, **Francisco Esteban** y Burkhard König "Metal-Free Photocatalyzed Cross Coupling of Bromoheteroarenes with Pyrroles" *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6780.

- **Francisco Esteban**, Lazhar Boughani, Jose Luis Garcia Ruano, Alberto Fraile y Jose Aleman: "Anti-Michael Addition of Grignard Reagents to Sulfonylacetylenes: Synthesis of Alkynes" *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 3901.

- **Francisco Esteban**, Wioleta Cieslik, Enrique M. Arpa, Andrea Guerrero-Corella, Sergio Díaz-Tendero, Josefina Perles, José A. Fernandez-Salas, Alberto Fraile y José Aleman "Intramolecular Hydrogen Bond Activation: Thiourea Organocatalyzed Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Salicylaldehyde-Derived Azomethine Ylides with Nitroalkenes" *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 1884.

- Andrea Guerrero-Corella, **Francisco Esteban**, Manuel Iniesta, Ana Martín-Somer, Mario Parra, Sergio Díaz-Tendero, Alberto Fraile y José Alemán "2-Hydroxybenzophenone as a Chemical Auxiliary for the Activation of Ketiminoesters for Highly Enantioselective Addition to Nitroalkenes under Bifunctional Catalysis" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 5350.